Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Mertens

ÜBER DIE SERUM / LIQUOR – ALBUMINKONZENTRATIONS–QUOTIENTEN BEI NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL–DISSERTATION
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

DIETER KOCH
aus Hamburg

Würzburg, den 11. Dezember 1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0057

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Mertens

ÜBER DIE SERUM / LIQUOR – ALBUMINKONZENTRATIONS–QUOTIENTEN BEI NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL–DISSERTATION
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

DIETER KOCH
aus Hamburg

Würzburg, den 11. Dezember 1981

Referent: Prof. Dr. H.G. Mertens
Korreferent: Prof. Dr. D. Dommasch
Dekan: Prof. Dr. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 6. 1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	
1.1.	Allgemeiner Teil	5-7
1.2.	Grundlagen	
1.2.1.	Anatomische und physiologische Bemerkungen über die Blut-Liquor-Schranke	7-8
1.2.2.	Proteine im Liquor	8
1.2.3.	Pathologische Liquorproteinveränderungen	8-12
1.2.4.	Autochthone Immunglobulin-G-Synthese im Liquorraum	12-13
2.	Material und Methoden	
2.1.	Probandengruppen	14-16
2.2.	Lasernephelometrie	16-21
2.3.	Statistische Auswertung	22
3.	Ergebnisse der Experimente und der statistischen Analysen	
3.1.	Das Normalkolletiv für den Serum/Liquor-Albuminquotienten	23-24
3.2.	Diagnosegruppen, bezüglich Liquorzellzahl, Gesamteiweiß, Liquoralbumin und Serum/Liquor-albuminquotient	25-32
3.3.	Untersuchung der IgG-Synthese bei den einzelnen Diagnosegruppen	32-37
3.4.	Verlauf der verschiedenen Laboruntersuchungen bei Tbc-Meningitis	38-44
3.5.	Verlaufsbeschreibung eines Patienten mit eitriger Meningitis	45-46
4.	Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Literatur	47-53
5.	Zusammenfassung	54-55
6.	Schlüsselwörter	56
7.	Literaturübersicht	56-63

1. Einleitung

1.1. Allgemeiner Teil

Die Bestimmung von einzelnen Proteinfraktionen im Liquor cerebrospinalis wird in den letzten Jahren immer häufiger durchgeführt.

Die Ursache hierfür ist einerseits in der Notwendigkeit der Kenntnis bestimmter Eiweißfraktionen zur Diagnosesicherung und andererseits in der Vereinfachung der Bestimmungsmethoden zu suchen.

Die quantitativen Analysen des Liquoreiweißbildes wurden bisher hauptsächlich mittels Elektrophorese oder Immunelektrophorese vorgenommen. Eine wesentliche Verbesserung der Proteinbestimmung im Liquor wurde durch Einführung der radialen Immundiffusion nach Mancini, des Elektroimmunessays nach Laurell und neuerdings der Lasernephelometrie ermöglicht.

Die klinische Relevanz der Eiweißbestimmung im Liquor ist bei den neurologischen Krankheitsbildern sehr unterschiedlich. So sind beispielsweise bei akuter Meningitis die Untersuchung der Liquorzellzahl und des Gesamteiweißes von wesentlich höherem diagnostischen Wert als die Bestimmung des Liquoralbumingehaltes, welcher Auskunft über das Ausmaß einer Blut-Hirn-Schrankenstörung gibt.

Anders sind die Verhältnisse bei der Diagnostik der multiplen Sklerose. Einen entscheidenden Parameter zur Erkennung dieser in ihrer Symptomatik außerordentlich vielfältigen Krankheit stellt die Immunglobulin-G-Konzentration des Liquors dar.

Schon 1942 wurden von Kabat et al (27) elektrophoretische Untersuchungen über die Eiweißkomponenten der Cerebrospinalflüssigkeit angestellt. Kabat stellte fest, daß das elektrophoretische Muster des Liquors dem des Serums weitgehend entspricht, und daß weiterhin Veränderungen des Serumproteinmusters Veränderungen der Liquorproteine nach sich ziehen können. Diese Ergebnisse legten die Annahme nahe, daß die Liquorproteine aus dem Serum entweder filtriert oder sezerniert werden.

Fishman und Ransohoff (16) fanden dann 1958, daß für radioaktives Jodalbumin bei Hunden ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Serum und Liquor besteht.

Die Ergebnisse von Fishman wurden 1958 durch Scheid-Seidel (18,19) für die menschliche Blut-Liquor-Schranke bestätigt.
Cutler (6) et al fanden 1967, daß eine lokale Produktion von Albumin durch das Nervengewebe oder die Meningen höchst unwahrscheinlich, und damit als Ursache für eine Erhöhung des Liquoralbuminspiegels auszuschließen ist.
Aus obengenannten Gründen wurden Albumin und auch $_2$-Makroglobin von vielen Untersuchungen (12,13) später zur Überprüfung der Austauschvorgänge zwischen Serum und Liquor herangezogen. Spätere Experimente von Frick (1960) (20), Clausen (1964) (4), Laterre (1965) (29a) und Caspary (1965) (3) zeigten, daß die meisten, wenn nicht alle Eiweiße im Serum und im Liquor identisch sind, was ebenfalls als ein Hinweis dafür gesehen werden kann, daß im gesunden Organismus fast alle Proteine des Liquors aus dem Serum stammen.
Bei der Diskussion über die Herkunft der Liquorproteine wurde immer wieder die Frage nach einer cerebrogenen Eigenproduktion von Proteinen aufgeworfen.
Kabat (27) erwähnt schon 1942 die wahrscheinliche Produktion von -Globulinen im Zentralnervensystem. Bereits 1935 hat auch Katzenelbogen (28) die Möglichkeit einer Antikörpersynthese im Zentralnervensystem in Betracht gezogen.
Zahlreiche Arbeiten bestätigen in den nachfolgenden Jahren die Ergebnisse von Kabat und Katzenelbogen.
Tourtelotte et al (50-53) konnten durch ihre Arbeiten 1965, 66, 67, 68 die Hypothese von der Existenz multifokaler Regionen im Zentralnervensystem mit eigener Immunglobulin-G-Synthese bei Patienten mit multipler Sklerose untermauern.
In jüngster Zeit haben vor allem Felgenhauer und Link dazu beigetragen, die Neusynthese einzelner Proteine im Liquorraum zu erkennen und quantitativ zu bestimmen (12,13,14,31,32).
Die früher angewandten Verfahren zur Eiweißbestimmung im Liquor, wie beispielsweise die radiale Immundiffusion oder die Elektrophorese mit eingeengtem Liquor, waren für den klinischen Routinebetrieb sehr aufwendig und mit vielen Fehlermöglichkeiten behaftet. Man ist deshalb vereinzelt dazu übergegangen, lasernephelometrische Messungen des Liquoreiweißgehaltes vorzunehmen.

Diese Methode hat bisher jedoch in den klinischen Routinebetrieb meistenorts keinen Eingang gefunden, obwohl beispielsweise für die Immunglobulin-G-Bestimmung die Brauchbarkeit der Methode bereits belegt wurde (35a).
Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit die Bestimmung des Liquor- und Serumalbumingehalts mit der Lasernephelometrie in der routinemäßigen Liquordiagnostik einen Platz hat. Dazu wurde anhand eines Normalkollektives der Normalbereich und die Streuung der verschiedenen Liquor- und Serumeiweiße und deren Quotienten (s. 1.2.) für diese Meßmethode bestimmt.
Da die Korrelation der Lasernephelometrie mit der radialen Immundiffusion bereits ausreichend belegt wurde (35a), ist auf eine Doppelbestimmung mittels Nephelometrie und Immundiffusion verzichtet worden.
Vielmehr wurden anhand verschiedener neurologischer Erkrankungen die Blut-Hirn-Schrankenverhältnisse auch in den unterschiedlichen Krankheitsstadien untersucht und damit die Brauchbarkeit der lasernephelometrischen Proteinmessung an Beispielen belegt.

1.2. Grundlagen

1.2.1. Anatomische und physiologische Bemerkungen über die Blut-Hirn-Schranke

Die Anatomie der Hirnkapillaren bedingt besondere Permeabilitätsverhältnisse, die bei der Untersuchung von Hirnschrankenstörungen besondere Berücksichtigung finden sollten.
Die Blut-Liquor-Schranke besteht anatomisch gesehen aus folgenden Strukturen:

1. Kapillarendothel mit geschlossener Basalmembran
2. Astrozyten
3. Ependymzellen, die durch "tight junctions" miteinander verbunden sind.

Außer der Möglichkeit, daß Substanzen durch Überwindung der oben genannten Strukturen in den Liquorraum gelangen, gibt es noch zwei andere Wege der Substratpermeation.
Zum einen können Stoffe über die Plexusepithelien, den Ort der Liquorbildung, zum anderen über veränderte Piakapillaren in den Liquor gelangen.

Zusammenfassend kann man festhalten, daß es drei Möglichkeiten der Substratpermeation vom Serum in den Liquor gibt:

1. Sekretion in den Ventrikelliquor über die Plexusepithelien.
2. Penetration in den Liquor unabhängig von der Plexussekretion. Hierbei können Substanzen entweder über vermehrt durchlässige Piakapillaren (z.B. bei eitriger Meningitis) oder über die klassische Blut-Hirn-Schranke den Liquor erreichen.
3. Penetration über große Poren, die die Passage von Makromolekülen ermöglichen.

1.2.2. Proteine im Liquor

Prinzipiell stammen unter Normalbedingungen wohl alle Proteine im Liquor aus dem Serum. Es findet sich somit im Liquor ein Abbild des Serumproteinmusters.
Die Konzentration von Liquorproteinen ist umgekehrt proportional zu ihren hydrodynamischen Durchmessern (14). Der hydrodynamische Durchmesser korreliert wesentlich besser mit der Permeationsfähigkeit in den Liquorraum als das Molekulargewicht.
Wenn man den Übertritt von Eiweiß in den Liquor als einen Filtrationsprozeß durch die Poren eines Gehirn- oder Piagefaßes betrachtet (s. 1.2.1.), so ist verständlich, daß der entscheidende Parameter für die Penetration nicht das Molekulargewicht, sondern die Partikelgröße (sprich: der hydrodynamische Durchmesser) ist.
Aus oben gesagtem geht hervor, daß auch hochmolekulare Substanzen in geringer Konzentration im Liquor physiologisch sind. Man kann also nicht von einer Blut-Liquor-Schranke im Sinne einer Impermeabilität sprechen, sondern vielmehr von einer größeren oder geringeren Durchlässigkeit für verschiedene Proteine.

1.2.3. Pathologische Liquorproteinveränderungen

Es gibt drei Typen von pathologischen Liquorveränderungen (29). Der erste entsteht durch Veränderungen des Serumeiweißgehaltes, der zweite durch eine mechanische Obstruktion oder Permeabilitätsänderung der Blut-Liquor-Schranke, und der dritte stellt

eine selektive Erhöhung einzelner Proteine dar.

Typ 1: Liquorproteinveränderungen in Abhängigkeit vom Serumeiweißgehalt.
Da der Liquor cerebrospinalis bezüglich seines Eiweißgehaltes mit dem Serum im Gleichgewicht steht, spiegeln sich Veränderungen der Serumproteine im Liquorproteinmuster wider. Als Beispiel wären Paraproteinämien oder chronisch entzündliche Prozesse anzuführen. Die Blut-Liquor-Schranke ist bei diesem Typ der Liquorveränderung nicht notwendigerweise geschädigt. Es empfiehlt sich also bei Untersuchungen über die Intaktheit der Blut-Liquor-Schranke den Serumeiweißgehalt miteinzubeziehen.

Typ 2: Störungen der Blut-Liquor-Schranke.
Bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen und des Zentralnervensystems nähert sich die Liquorprotein-Konzentration der des Serums. Es sind sämtliche Eiweißfraktionen im Liquor erhöht. Der gleiche Typ der Liquorzusammensetzung wird bei einer mechanischen Obstruktion, wie dem spinalen Block, gefunden.

Typ 3: Selektive Vermehrung einzelner Liquorproteine.
Dieser Typ wird bei chronisch entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems angetroffen, so beispielsweise bei der multiplen Sklerose und der Neurosyphilis. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um eine Vermehrung des Immunglobulin G. Als Ursache einer selektiven Immunglobulinerhöhung wird eine lokale Produktion dieser Antikörper diskutiert.

Die drei Typen von Liquorveränderungen können bei neurologischen Erkrankungen nicht nur einzeln, sondern auch kombiniert auftreten. Zum Beispiel für die tuberkulöse Meningoenzephalitis ist zu Beginn eine Schrankenstörung charakteristisch. Im Verlauf der Krankheit kann man schließlich im Liquor eine Immunglobulin-G-Eigenproduktion nachweisen (13). Der Typ 2 (Blut-Liquor-Schrankenstörung) ist relativ einfach nachzuweisen dadurch, daß man für ein Protein den Quotienten Serumkonzentration/Liquor-

konzentration errechnet. Dieser Quotient ist unabhängig vom Serumproteingehalt und hat für jedes Eiweiß in Abhängigkeit vom hydrodynamischen Durchmesser im Normalfall einen bestimmten Wert.

Da eine Proteinerhöhung im Liquor auch durch eine lokale Synthese im Zentralnervensystem hervorgerufen sein kann, eignen sich zur Beurteilung der Blut-Liquor-Schranke nur hochmolekulare Proteine, die nicht im ZNS (Zentralnervensystem) gebildet werden können. Als ideal haben sich bezüglich dieser Forderungen Albumin, Coeruloplasmin und $_2$-Makroglobulin erwiesen. Albumin hat beispielsweise einen Serum/Liquor-Konzentrationsquotienten, der 266 ± 81 (12) beträgt und dadurch groß genug ist, um auch diskrete Permeabilitätsveränderungen anzuzeigen.

Trägt man die Konzentrationsverhältnisse der oben genannten drei Proteine gegen ihre hydrodynamischen Durchmesser auf, so erhält man eine Blut-Liquor-Permeabilitätslinie, die sich unter pathologischen Bedingungen charakteristisch verändert (s. S. 11 Abb. 1).

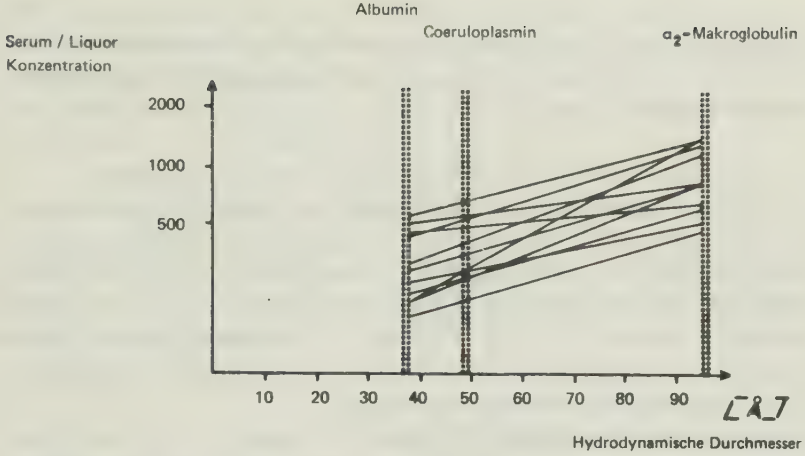


Abbildung 1: Blut-Liquor-Permeabilitätslinien bei 20 gesunden Personen (12).

Permeabilitätsstörungen der Blut-Liquor-Schranke lassen sich durch den Quotienten Serum/Liquor-Albuminkonzentration quantitativ erfassen. Es werden folgende Schrankenstörungen unterschieden (13):

Serum/Liquor-Albuminkonzentrationsquotient	Grad der Permeabilitätsstörung
70 - 130	leicht
30 - 70	mittelschwer
10 - 30	schwer
unter 10	Zusammenbruch der Blut-Liquor-schranke.

Der Schweregrad der Blut-Liquor-Schrankenstörung verändert sich im Verlauf von bestimmten neurologischen Erkrankungen (z.B.

Meningitis) und eignet sich somit bedingt zur Verlaufskontrolle der Krankheit. Hierauf wird jedoch im Abschnitt 3. und 4. noch näher einzugehen sein.

1.2.4. Autochthone Immunglobulin-G-Synthese im Liquorraum.
Bei vielen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems kann ein Anstieg der Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis beobachtet werden. Besonders für Immunglobulin G wird bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems eine autochthone Synthese diskutiert (1,3,5,11,13,24,31). Hinweise hierfür geben unter anderem Untersuchungen von Link (31,32) über oligoklonale Produktion von Liquorimmunglobulinen.
Da die gesamte Immunglobulin-G-Menge im Liquor auf unterschiedlichen Wegen in diesen hineingelangt sein kann, ist es notwendig, die Schrankenverhältnisse und den Serumspiegel bei der Beurteilung der Liquor-IgG-Konzentration zu berücksichtigen (s. auch 1.2.2.), um damit dann den Anteil an passiv in den Liquorraum gelangtem Immunglobulin G abschätzen zu können.
Der von Delpech und Lichtblau (10a) angegebene IgG-Index zur Bestimmung der cerebrogenen Eigenproduktion von Immunglobulin

ten Voraussetzungen.

Der IgG-Index lautet: Liquor-IgG/Serum-IgG-Konzentration: Liquor-Albumin/Serum-Albuminkonzentration.

In dieser Formel werden sowohl Serumkonzentrationsveränderungen als auch Schrankenstörungen berücksichtigt. Damit wird der Index von Veränderungen dieser Größen unabhängig. Der IgG-Index steigt deutlich an, wenn eine IgG-Eigenproduktion im Liquor stattfindet (s. auch 3. und 4.).
Eine andere Möglichkeit der Erkennung der Immunglobulinsynthese durch Hirngewebe wird von Felgenhauer angegeben (13). Trägt man in die durch Albumin, Coeruloplasmin und $_2$-Makroglobulin gebildete Permeabilitätsgerade (s. 1.2.3.) auch den Immunglobulin-G-Konzentrationsquotienten zwischen Serum und Liquor ein, so

läßt sich je nach Lage des IgG-Quotienten ober- oder unterhalb der Permeabilitätsgeraden der Anteil der cerebrogenen IgG-Synthese abschätzen (s. auch 3. und 4.).
Die Menge der lokalen IgG-Produktion läßt sich auch berechnen. Felgenhauer gibt folgende Formel an (13):

$$\text{Min IgG}_{lok} = 100 \left(1 - \frac{Q\ act}{Q\ lim} \right)$$

Hierbei bedeutet Min IgG_{lok} die mindestens im Zentralnervensystem gebildete Menge an Immunglobulin G

Q act das aktuelle Verhältnis Serum/Liquor-IgG-Konzentration

Q lim einen ermittelten Wert, der das Verhältnis Serum/Liquor-Konzentration angibt, das höchstens durch Transsudation von IgG aus dem Serum in den Liquor bedingt sein kann.

2. Material und Methoden

2.1. Probandengruppen

Es wurden insgesamt 133 Seren und Liquores von 111 Patienten auf Albumin, Immunglobulin-G (s. Dissertationsarbeit Worm, Ch. 1981), Gesamteiweiß und Leukozytenzahl untersucht.
Die Liquorproben wurden ausschließlich durch Lumbalpunktion gewonnen und bei - 18° C gelagert.
Das Gesamteiweiß wurde mit Bromphenolblau bestimmt und die Liquorzellzahl in der Fuchs-Rosenthalkammer ausgezählt, die Differentialliquorbilder wurden nach Anfärbung nach Pappenheim angefertigt.
Die Bestimmung der Serum- bzw. Liquor-Albumin- und IgG-Konzentration erfolgte nephelometrisch (s. 2.2.).

Die Patienten wurden in folgende Diagnosegruppen aufgeteilt:

	Anzahl der Probanden	Prozentsatz vom Gesamtkollektiv
1. Normalkollektiv (keine neurologischen Erkrankungen bekannt, unauffälliger Liquor)	31	27,1 %
2. Multiple Sklerose	46	41,9 %
3. Tbc-Meningitis	9	8,1 %
4. virale Meningitis	7	6,3 %
5. eitrige Meningitis	12	10,9 %
6. Guillain-Barré-Syndrom	6	5,4 %.

Das Alter der Patienten lag zwischen 16 und 80 Jahren mit einem mittleren Alter von 42,4 Jahren (SD $\pm$ 14 Jahre). Die einzelnen Diagnosegruppen wurden hinsichtlich ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung untersucht. Mit Hilfe des t-Testes auf Gleichheit der Mittelwerte und des Bartlett-Testes auf Gleichheit der Varianzen konnte in allen Gruppen die gleiche Geschlechts- und in fast allen Gruppen die gleiche Altersverteilung nachgewiesen werden.

Nur in der Diagnosegruppe der eitrigen Meningitis wurde eine von den anderen Gruppen abweichende Altersverteilung festgestellt. Das mittlere Alter bei den eitrigen Meningitiden lag mit 46,4 Jahren über dem der übrigen Diagnosegruppen.

Als Normalliquores wurden nur solche bezeichnet, deren Gesamteiweiß unter 450 mg/l, Leukozytenzahl unter 15/3, deren Normomastix-Reaktion im Normbereich lag und in denen Erythrozyten nicht nachweisbar waren. Das Kollektiv der Patienten mit multipler Sklerose setzte sich zusammen aus 46 Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 9,2 Jahren, welche zwischen 1 und 35 Jahren variierte. Bei 22 Patienten konnte ein remittierender, bei 12 ein remittierend-progredienter und bei 12 ein chronisch-progredienter Verlauf der Krankheit festgestellt werden. Der klinische Zustand der Patienten wurde nach dem von Kurtzke (28a) angegebenen "disability grade" eingeteilt (s. Tab. 1).

"disability grade"	Zahl der MS-Patienten	
	%	N
1. Keine Behinderung, minimale Krankheitszeichen	8,4	4
2. minimale Behinderung	21,7	10
3. geringe Behinderung, Monoparese ect.	28,3	13
4. relativ schwere Behinderung, jedoch arbeitsfähig	21,7	10
5. Behinderung, die zur Arbeitsunfähigkeit führt	2,2	1
6. Behinderung, die eine Hilfe beim Gehen notwendig macht	6,5	3
7. an den Rollstuhl gefesselt	8,7	4
8. bettlägerige Patienten, die allerdings die Arme noch benutzen können	2,2	1
9. absolut hilfloser, bettlägeriger Patient	0	0
		46

Tabelle 1: Klinische Einteilung der untersuchten Patienten mit multipler Sklerose nach einem von Kurtzke angegebenen Schema.

Bei sämtlichen Patienten mit Meningitis oder Guillain-Barré-Syndrom wurden Liquor und Serum zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung bzw. des Höhepunkts der klinischen Symptomatik entnommen. Bei 9 Patienten wurde eine Verlaufsbeobachtung durchgeführt und Liquor und Serum über eine Zeitspanne bis zu mehreren Monaten untersucht.

2.2. Lasernephelometrische Proteinmessungen

Die Bestimmung des Albumin- bzw. IgG-Gehaltes im Serum oder Liquor ist prinzipiell auf verschiedene Art und Weise möglich.

Alle Methoden beruhen jedoch auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion, welche zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen führt, die entweder mit dem Auge gesehen oder photo- bzw. nephelometrisch erfaßt werden können.
In der klinischen Routinediagnostik verwendete man bisher hauptsächlich die radiale Immundiffusion nach Mancini. Diese Methode beruht darauf, daß die Größe des Präzipitatringes um ein Antigen in einem Medium mit Antikörperüberschuß mit der Konzentration des Antigens gut korreliert. Es handelt sich um ein recht aufwendiges und vor allem zeitintensives Verfahren. In den letzten Jahren ist man dazu übergegangen, andere Methoden zur Bestimmung der Antigenkonzentration zu verwenden.
Es handelt sich um die Turbidimetrie und die Lasernephelometrie (35a). Man bedient sich der physikalischen Tatsache, daß ein Lichtstrahl, der durch eine kolloidale Lösung fällt, sowohl abgeschwächt (Turbidimetrie) als auch auf Grund des Tyndall-Effektes gestreut (Nephelometrie) wird.

Die Lasernephelometrie arbeitet mit einer monochromatischen Lichtquelle, deren Streustrahl in einem bestimmten Winkel zur Richtung des einfallendes Strahles gemessen wird. Da bei der Wellenlänge von $\lambda = 638{,}2$ mm hauptsächlich eine Mie-Streuung an den Albumin-Komplexen auftritt (s. Abb. 2), ist es sinnvoll, die Vorwärtsstreuung des einfallenden Strahles zu messen.

Abbildung 2: Mie-Streuung an Albumin-Antikörperkomplexen. Die Länge der Vektoren symbolisiert die Lichtintensität.

Abbildung 3 zeigt die Anordnung des verwendeten Behring-Laser-Nephelometers.

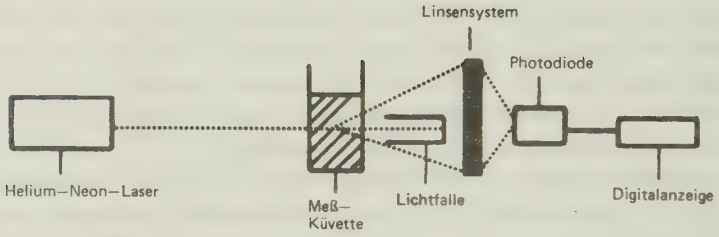


Abbildung 3: Laser-Nephelometer

Der Lichtstrahl des He-Ne-Lasers wird durch die Meßküvette geschickt und seine Vorwärtsstreuung in einem Winkel zwischen 5 und 12 Grad mittels einer Photodiode erfaßt. Der zentrale ungestreute Strahl wird abgefangen, so daß er bei der Messung nicht berücksichtigt wird. Das Gerät verfügt über eine Digitalanzeige, die die Spannung an der Photodiode, welche mit der Intensität der Lichtstreuung proportional ist, angibt (Meßbereich 00,00 - 19,99 m Volt). Für die Bestimmung der Liquor-IgG-Konzentration wurde bereits gezeigt (35a), daß eine gute Korrelation zwischen radialer Immundiffusion und Lasernephelometrie besteht. Auf Grund dieser Untersuchungen kann man davon ausgehen, daß selbiges auch für die Albuminbestimmung gilt.

Bei der Messung der Albuminkonzentration im Serum bzw. Liquor wurde folgendermaßen verfahren:

Zunächst wurde eine Eichkurve hergestellt, aus der dann die aktuelle Konzentration der untersuchten Proben abgelesen werden konnte. Es wurden 6 Verdünnungsstufen (geometrische Verdünnungsreihe) einer Proteinstandardlösung der Firma Behring nach folgendem Schema hergestellt:

Albumin-Konzentration der Standardlösung: 39 g/l
Verdünnungsstufen

1 : 400	199,5 ml NaCl Lösung 0,9 %ig + 0,5 ml Standardlösung
1 : 800	1 ml NaCl 0,9 %ig + 1 ml der obigen Lösung
1 : 1600	1 ml NaCl 0,9 %ig + 1 ml der obigen Lösung
1 : 3200	1 ml NaCl 0,9 %ig + 1 ml der obigen Lösung
1 : 6400	1 ml NaCl 0,9 %ig + 1 ml der obigen Lösung
1 : 12800	1 ml NaCl 0,9 %ig + 1 ml der obigen Lösung

Es wurden bei jeder Messung zwei Verdünnungsreihen hergestellt und die Werte gemittelt.
Wie aus früheren Untersuchungen bekannt ist, liegt der Variationskoeffizient zwischen 3 und 10 bis 15 %, je nachdem in welchem Verdünnungsbereich man sich bewegt (35a).

Trägt man die Meßwerte der Verdünnungsstufen in ein Diagramm ein, dessen Abszisse die Albuminkonzentration und dessen Ordinate die Spannung an der Photodiode enthält, so ergibt sich eine leicht konvexe Kurve (s. Abb. 4).

Die Albuminkonzentration in den einzelnen Verdünnungsstufen läßt sich leicht aus dem Verdünnungsgrad und der Standardlösungskonzentration errechnen.

Verdünnungsstufe	Albuminkonzentration
1 : 400	97,5 mg/l
1 : 800	48,7 mg/l
1 : 1600	24,4 mg/l
1 : 3200	12,2 mg/l
1 : 6400	6,1 mg/l
1 : 12800	3,0 mg/l

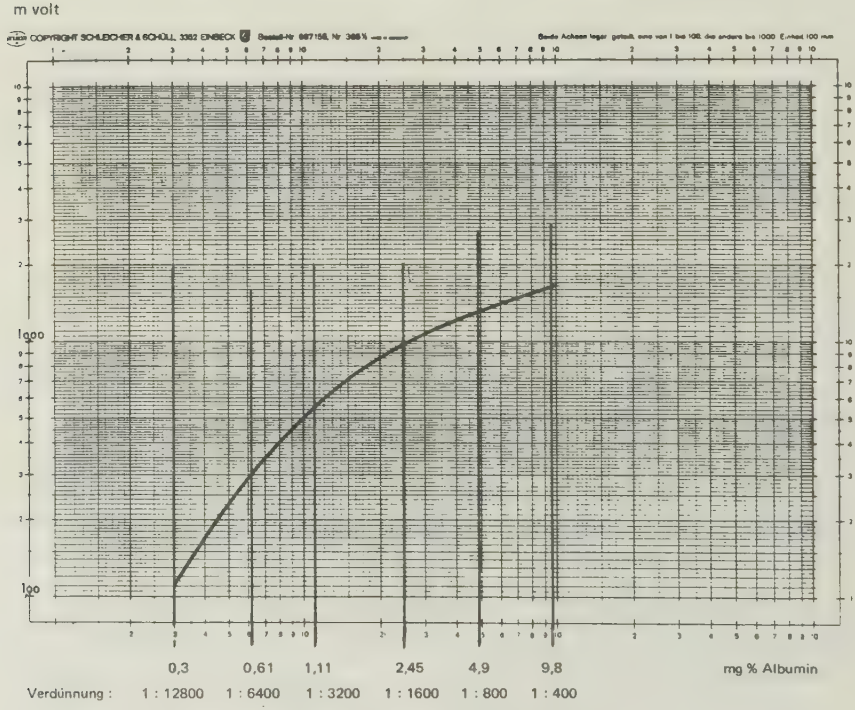


Abbildung 4: Eichkurve des Lasernephelometers.
Abszisse und Ordinate in logarithmischem Maßstab.

Serum- und Liquorproben wurden vor der Verarbeitung in Eppendorfhütchen bei 3500 U/min ca. 2 Minuten zentrifugiert, um eventuell vorhandene Staubpartikel, die die nephelometrische Messung stören würden, zu eliminieren.

Die Proben von Liquor und Serum mußten vor der Inkubation mit dem Antikörper verdünnt werden. Der Liquor wurde mit 0,9 %iger NaCl-Lösung 1 : 31, das Serum wegen der höheren Eiweißkonzentration 1 : 2001 verdünnt (3 ml NaCl + 0,1 ml Liqour, 20 ml NaCl + 0,01 ml Serum). Zum Pipettieren wurden Eppendorfpipetten der Größen 10 µl, 100 µl und 200 µl verwendet.

Das Standardantiserum gegen Albumin (Hersteller Behring) wurde 1 : 5 (1 ml Antiserum + 4 ml NaCl 0,9 %ig) verdünnt.
Sodann wurden von jeder Probe und jeder Verdünnung zweimal je 0,1 ml in Einmalküvetten pipettiert. Schließlich wurden 0,2 ml Antiserumverdünnung (s. oben) zugesetzt.
Das Gemisch mußte dann eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert werden (durch Abdeckung der Küvette vor Staubverunreinigung schützen).
Frühere Untersucher haben gezeigt, daß nach einer Stunde keine Änderung der Trübung und damit des Meßsignals mehr auftritt, so daß auch größere Serien von Proben ohne Schwierigkeiten verarbeitet werden können.

Vor der nephelometrischen Messung wurden die Küvetten kurz geschüttelt, um eine gleichmäßige Verteilung der Immunkomplexe zu erreichen. Die lasernephelometrische Albuminmessung setzt voraus, daß im Antikörperüberschuß gearbeitet wird. Eine Überprüfung des Antikörperüberschusses gelingt einfach durch Zufügen von weiteren 0,1 ml des Antiserums nach Ablauf der Inkubation. Falls jetzt das Meßsignal um mehr als 25 % ansteigt, muß die Bestimmung in einer höheren Verdünnung wiederholt werden, da ein Antigenüberschuß vorgelegen hat.
Hauptfehlerquelle bei der lasernephelometrischen Messung ist ungenaues Pipettieren (Abhilfe schaffen genormte Eppendorf-Pipetten), ungenügendes Durchmischen der Reaktionspartner (Küvetten zur besseren Durchmischung schütteln) oder Verunreinigungen durch Staubpartikel (Proben vor Verarbeitung zentrifugieren, Abdecken der Küvetten während der Inkubationszeit, Verwendung möglichst staubfreier Lösungen).

2.3. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse wurden im Rechenzentrum der Universität Würzburg statistisch ausgewertet.
Signifikante Unterschiede der Variablen zwischen den verschiedenen Gruppen wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben überprüft.
Zunächst mußten die einzelnen Variablen auf Normalverteilung untersucht werden, da dieses Voraussetzung für den anschließenden Bartlett-Test ist, welcher auf Gleichheit mehrerer Variablen verschiedener Stichprobengruppen prüft.

Bei dem Test nach Bartlett können die Stichprobengruppen von gleichem oder unterschiedlichem Umfang sein.
Die Prüfung auf Normalverteilung der Meßwerte ist Bestandteil des "Statistikpaketes", das den Benutzern des Rechenzentrums der Universität Würzburg zur Verfügung steht.
Der Bartlett-Test ist Voraussetzung für den anschließenden t-Test für unverbundene Stichproben, welcher dann Auskunft darüber gibt, ob eine Gleichheit der Variablen zwischen den Stichprobengruppen besteht.
Das testbezogene Signifikanzniveau wurde auf $p < 0{,}05$ festgesetzt.
Zur Überprüfung der Gleichheit der Variablen mit mehr als zwei Stichprobengruppen wurde eine Varianzanalyse angefertigt. Zum Nachweis von Abhängigkeiten verschiedener Variablen innerhalb der Gruppen wurden lineare Regressionsanalysen vorgenommen.
Innerhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0{,}05$ wurde dann eine Korrelation angenommen, wenn der Korrelationskoeffizient größer als 0,3 war.

3. Ergebnisse der Experimente und der statistischen Analysen

3.1. Beschreibung des Normalkollektives

Da es sich bei der Lasernephelometrie um eine relativ neue Methode der Liquor- und Serumalbuminbestimmung handelt, mußte zuerst anhand eines Normalkollektives der Normbereich für Liquor bzw. Serumalbumin für diese Methode ermittelt werden.
Von 28 Patienten mit normalen Liquorbefunden waren 12 männlich und 16 weiblich.
Es wurde ein Mittelwert für Liquoralbumin von 216,3 mg/l mit einer Standardabweichung von 73,5 mg/l und einem Variationskoeffizienten von 33 % errechnet.
Weiterhin wurden die Quotienten Serum/Liquoralbumin für jeden Patienten errechnet, welche im Mittel 193,1 mit einer Standardabweichung von 63,9 und einem Variationskoeffizienten von 33 % betrugen (s. auch Abb. 5).
Diese Werte stimmen gut mit bereits von anderen Untersuchern mit anderen Methoden enthaltenen Ergebnissen überein (10,13,21, 22,54).

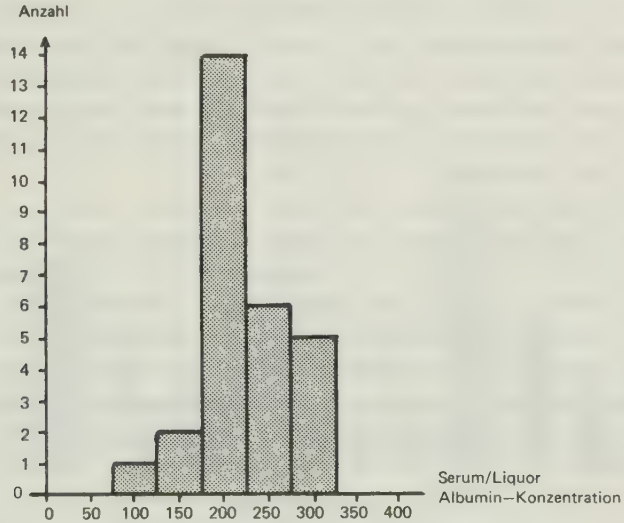


Abbildung 5: Verteilung von den Serum/Liquoralbuminquotienten für das Normalkollektiv

Tabelle 2 zeigt sämtliche für das Normalkollektiv ermittelten Laborwerte mit deren Standardabweichung und Variationskoeffizienten.

	n	Mittelwert	Standardabw.	Variationskoeff.
Liquoralbumin	28	216,3 mg/l	73,5 mg/l	33 %
Liquor-IgG	28	25,4 mg/l	5,7 mg/l	22,4 %
Liquor-Gesamteiweiß	28	327,4 mg/l	85,1 mg/l	25,9 %
Liquorzellzahl	28	6/3 Zellen	4/3 Zellen	66 %
Serum-Albumin	28	43,4 g/l	18,9 g/l	43,5 %
Serum/Liquor Albumin-Konz.	28	193,1	63,9	33 %
IgG-Serum/ Liquor-Konz.	28	517	180	34 %
IgG-Index	28	0,452	0,210	46 %

Tabelle 2: Die untersuchten Laborwerte des Normalkollektives

Das Alter der Normalpersonen korrelierte im Rahmen des gegebenen Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ sowohl mit dem Logarithmus des Gesamteiweißgehaltes im Liquor als auch mit dem Serum/Liquor-albuminquotienten schwach. Auch für den Logarithmus des Serum/Liquor-Immunglobulin-G-Quotienten wurde eine schwache Korrelation gefunden.
Den oben angegebenen Befunden liegt die Tatsache zugrunde, daß mit zunehmendem Alter die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger wird und dadurch der Serum/Liquor-Albuminquotient abnimmt (31).
Zwischen Liquorgesamteiweiß und dem Serumalbumin/Liquoralbumin-Quotienten wurde keine Korrelation festgestellt, was bedeutet, daß der Gesamteiweißgehalt des Liquors kein ausreichend guter Parameter zur Beurteilung der Blut-Liquor-Schrankenverhältnisse ist. Besser eignet sich hierzu der Serum/Liquor-Albuminquotient.

3.2. Beschreibung der Diagnosegruppen bezüglich Liquorzellzahl, Gesamteiweiß, Liquor-Albumin und Serum/Liquor-Albumin-Quotienten

Eine Entzündung der Meningen ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung des Gesamteiweiß-Gehaltes und der Zellzahl im Liquor. Abbildung 6 und 7 zeigen einen Vergleich der Zellzahlen und des Gesamteiweißes bei den untersuchten Diagnosegruppen und dem Normalkollektiv. Tabelle 3 gibt die Mittelwerte und deren Standardabweichung der obengenannten Laborwerte für die Patientengruppen an.

n		Zellzahl MW ± SD	Gesamteiweiß MW ± SD
28	Normalkollektiv	6/3 ± 4/3	327,4 ± 85,2 mg/l
46	multiple Sklerose	125/3 ± 632/3	422,6 ± 208,2 mg/l
10	eitrige Meningitis	18604 ± 21056/3	2892 ± 1961,6 mg/l
7	Tbc-Meningitis	227/3 ± 188/3	1507 ± 1116 mg/l
7	virale Meningitis	795/3 ± 743/3	817 ± 509 mg/l
6	Guillain-Barré	17/3 ± 28/3	1235 ± 628 mg/l

Tabelle 3

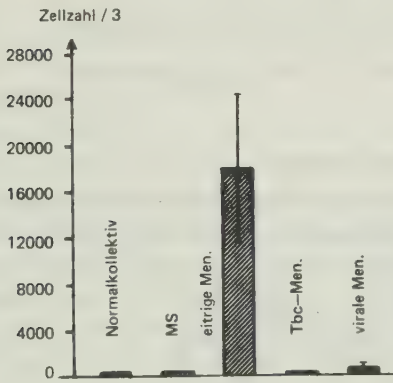


Abbildung 6:

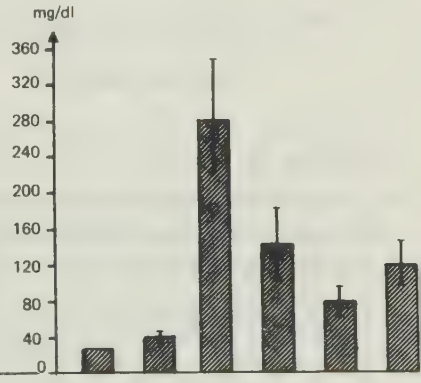
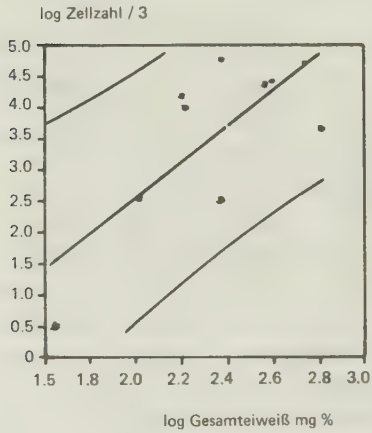


Abbildung 7:

Vergleich von Zellzahl (links) und Gesamteiweiß (rechts) bei den verschiedenen Krankheits- und dem Normalkolletiv.

Da sich eine Entzündung des Zentralnervensystems auch im Bereich der Piakapillaren abspielt, besteht eine erhöhte Gefäßpermeabilität für liquorfremde Substanzen.
Durch die gestörte Blut-Liquor-Schranke treten Serumeiweißkörper in den Liquorraum über und führen zu einem Anstieg des Gesamteiweißgehaltes im Liquor cerebrospinalis im Vergleich zur Normalgruppe. Es wurden signifikante Korrelationen ($p < 0{,}05$) zwischen Gesamteiweiß und Zellzahl bei den eitrigen und tuberkulösen Meningitiden gefunden (s. Abb. 8 und 9).



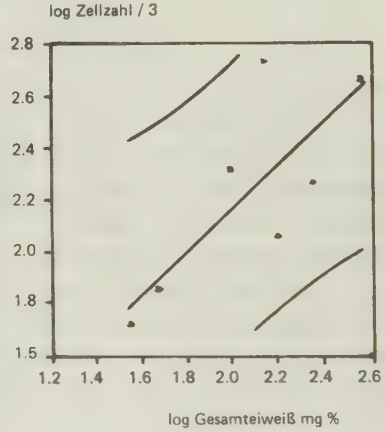


Abbildung 8: Abbildung 9:

Korrelation zwischen dem Logarithmus des Liquorgesamteiweiß und dem Logarithmus der Zellzahl bei den eitrigen (links) und den tuberkulösen (rechts) Meningitiden.

Korrelationskoeffizient	Eitrige Miningitis	0,757
	Tbc-Meningitis	0,776

Außerdem wurde bei den eitrigen Meningitiden eine positive Korrelation zwischen Liquor-Albumin und Zellzahl errechnet (s. Abb. 10).

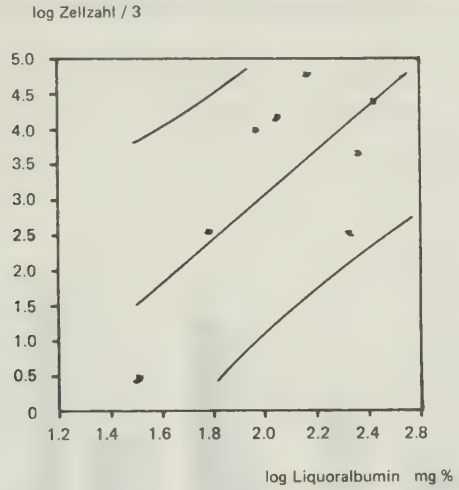


Abbildung 10: Korrelation zwischen Liquoralbumin und Zellzahl bei eitriger Meningitis

Für das Normalkollektiv und die viralen Meningitiden konnte kein Zusammenhang zwischen Zellzahl und Liquoralbumin ermittelt werden.
Eine Erklärung für den Anstieg des Gesamteiweißes bzw. des Albumins mit steigender Zellzahl bei den akut eitrigen und tuberkulösen Meningitiden könnte dadurch gegeben werden, daß mit Zunahme der Entzündung der Meningen, die sich in einer Zunahme der Leukozyten äußert, die Blut-Liquor-Schranke für Serumeiweiße in einem höheren Maße permeabel wird.
Die höchsten Gesamteiweißwerte, wie auch die höchsten Zellzahlen wurden bei den bakteriellen Meningitiden gefunden. Sämtliche Krankheitsgruppen haben signifikant erhöhte Gesamteiweißwerte im Verhältnis zum Normalkollektiv.
Der Albumingehalt des Liquors stellt einen guten Parameter für die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke dar, da Albumin nur in

der Leber synthetisiert wird. Das liquorfremde Protein gelangt über die Piakapillaren bzw. die Blut-Liquor-Schranke aus dem Serum in die Cerebrospinalflüssigkeit.

Abbildung 11 zeigt den Liquoralbumingehalt der 6 Patientenkollektive.

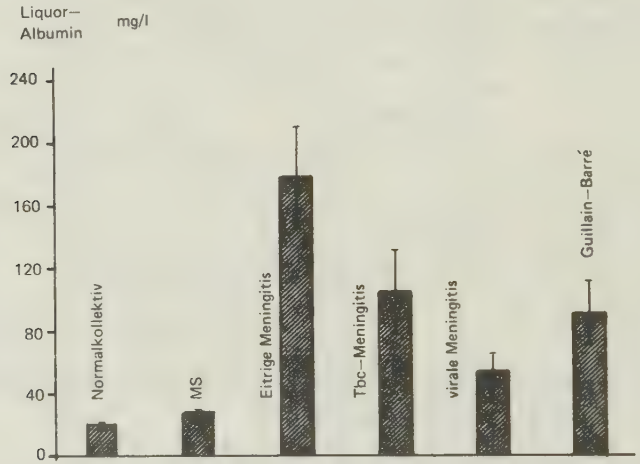


Abbildung 11: Liquoralbuminkonzentration bei den untersuchten Patientenkollektiven

Der Quotient Serumalbumin/Liquoralbumin stellt einen Parameter dar, der die Schrankenverhältnisse widerspiegelt, ohne durch Serumkonzentrationsveränderungen entscheidend beeinflußt zu werden.

In Abbildung 12 ist der Quotient Serumalbumin/Liquoralbumin für das Normalkollektiv und die Krankheitsgruppen graphisch dargestellt. Tabelle 4 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der Serum/Liquor-Albuminquotienten.

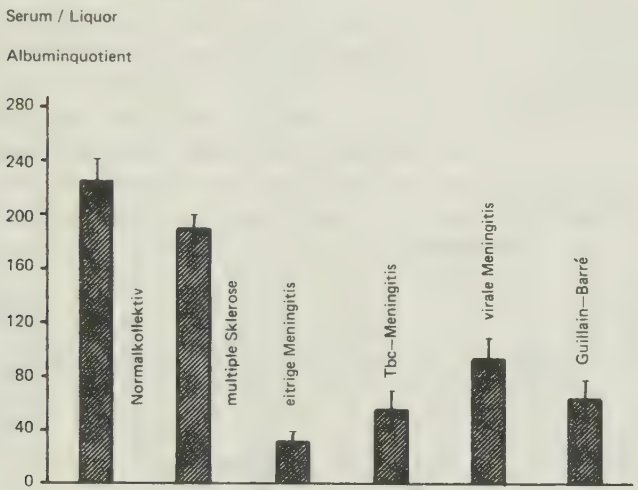


Abbildung 12: Serum/Liquor-Albuminquotienten bei den untersuchten Patientenkollektiven

n		Mittelwert	Standardabweichung
28	Normalkollektiv	193,1	63,9
46	multiple Sklerose	180,6	69,5
10	eitrige Meningitis	31,6	24,6
7	virale Meningitis	92,3	42,1
7	Tbc-Meningitis	54,6	40,1
6	Guillain-Barré	62,8	36,6

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Patientenkollektive für den Serum/Liquoralbuminquotienten

Je kleiner der Quotient aus Serum und Liquoralbumin wird, desto ausgeprägter ist die Schrankenstörung und desto mehr nähert sich das Liquoreiweißbild dem des Serums.

Abbildung 13 zeigt den Schweregrad der Blut-Liquor-Schrankenstörung bei den verschiedenen untersuchten Erkrankungen. Es wurde das bereits auf Seite 11 geschilderte Einteilungsprinzip zugrunde gelegt.

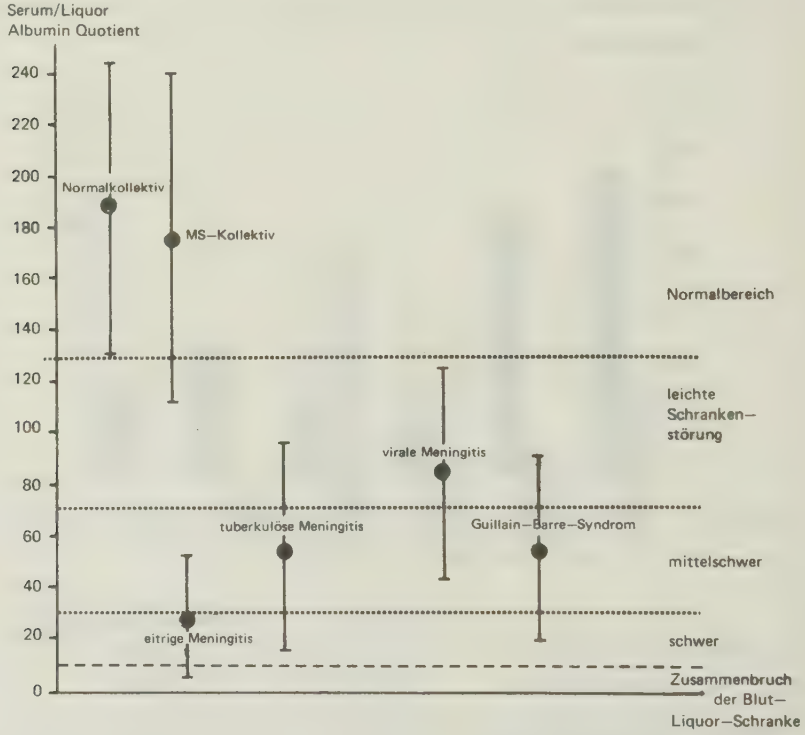


Abbildung 13: Mittelwerte und SD der Serum/Liquoralbumin-Konzentration bei den untersuchten Kollektiven. Einteilung der Schweregrade der Blut-Liquor-Schrankenstörung

Es wird deutlich, daß die ausgeprägteste Schrankenstörung bei eitriger Meningitis gefunden wurde. Mittelschwere Störungen der Blut-Liquor-Schranke zeigten die tuberkulösen Meningitiden und das Guillain-Barré-Syndrom, während bei den viralen Meningitiden nur leichte Schrankenstörungen ermittelt wurden.
Bei dem multiplen Sklerose-Kollektiv ließ sich statistisch an der gesamten Patientengruppe keine Schrankenstörung verifizieren, obwohl bei den einzelnen Patienten aufgrund des niedrigen Albumin-Serum/Liquor-Konzentrationsquotienten auf eine Störung der Blut-Liquor-Schranke geschlossen werden kann.
So wurden bei 7 Patienten von 46 des Gesamtkollektives Serum-Liquor-Albuminquotienten gefunden, die sich im Bereich einer leichten bis mittleren Schrankenstörung bewegten.

Tabelle 5 zeigt die ermittelten Albumin-Quotienten und gibt den Grad der Schrankenstörung an. Außerdem ist der "disability grade" (s. S. 16), die Liquorzellzahl und das Gesamteiweiß der Patienten mit Blut-Liquor-Schrankenstörungen aufgeführt.

Patient	Geb.Dat.	Krankheits-beginn	"dis. grade"	Zell-zahl	Gesamt-eiweiß	Ser./Liq.Alb.Quot. Schweregrad d.Stör. d.Blut-Liquor-Schr.	
W.R.	1. 5.29	1950	7	3/3	45,5 mg%	121,0	leicht
Sch.K.	16. 4.34	1967	7	54/3	59,5 mg%	81,2	leicht
A.A.	3. 7.33	1967	6	44/3	48,0 mg%	94,7	leicht
E.M.	9. 9.53	1974	6	31/3	65,1 mg%	57,6	mittel
B.J.	6. 3.30	1969	8	43/3	68,0 mg%	96,6	leicht
K.O.	3. 1.30	1974	1	36/3	77,0 mg%	90,45	leicht
A.D.	27.11.39	1970	4	32/3	50,0 mg%	116,9	leicht

Tabelle 5

Auffällig ist, daß fast alle Patienten mit Blut-Liquor-Schrankenstörungen sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden. Legt man die auf Seite 16 angegebene Einteilung nach Kurtzke zugrunde, wurde bei 8 Patienten des Gesamt-Kollektives ein "disability grade" von größer als 6 gefunden, das heißt, daß diese Patienten nicht mehr ohne Hilfe

gehen konnten bzw. an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig waren. 5 dieser 8 Patienten wiesen Blut-Liquor-Schrankenstörungen auf.
Im Gesamtkollektiv waren weiterhin 37 Patienten mit einem "disability grade" kleiner als 4, was bedeutet, daß diese Patienten voll arbeitsfähig waren und nur leichte neurologische Ausfälle bis zur fast vollständigen Symptomlosigkeit hatten. Von diesen 37 Patienten fanden sich nur 2 mit Blut-Liquor-Schrankenstörungen. Es scheint also, als ob die Störung der Blut-Hirn-Schranke mit dem Schweregrad der Behinderung korreliere. Um diesen Zusammenhang jedoch statistisch zu beweisen, ist ein größeres Patientenkollektiv erforderlich. Bei oben genannten Patienten mit Störung der BLS (Blut-Liquor-Schranke) wurde ein Mittelwert der Zellzahl im Liquor von $30/3 \pm 19/3$ und des Gesamteiweißes im Liquor von $51,6 \pm 23,5$ mg% errechnet. Beide Werte unterscheiden sich jedoch auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht von dem multiple Sklerose-Kollektiv ohne Schrankenstörung.

3.3. Untersuchung der IgG-Eigensynthese bei den einzelnen Diagnosegruppen

Der von Delpech und Lichtblau (10a) eingeführte IgG-Index wurde für das Normalkollektiv berechnet und auf seine Altersabhängigkeit untersucht.
Unter IgG-Index versteht man:
Liquor-Immunglobulin G/Serum-Immunglobulin G-Konzentrationsquotient: Liquor Albumin/Serum-Albuminkonzentrationsquotient. Der IgG-Index ist ein Maß für die Immunglobulinsynthese im Liquorraum. Abbildung 14 und Tabelle 6 zeigen die deskriptive Statistik der IgG-Indices bei der untersuchten Diagnosegruppen.

Diagnosegruppen		Mittelwert	Standard-abweichung	Variations-koeffizient
Normalkollektiv	(28)	0,452	0,2099	46 %
MS-Kollektiv	(46)	1,064	0,5482	51 %
eitrige Men.	(10)	0,485	0,2823	58 %
virale Men.	(7)	0,417	0,2047	49 %
Guillain-Barré	(6)	0,333	0,1155	34 %
Tbc-Men.	(6)	0,599	0,4877	81 %

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der IgG-Indices für die einzelnen Patientenkollektive

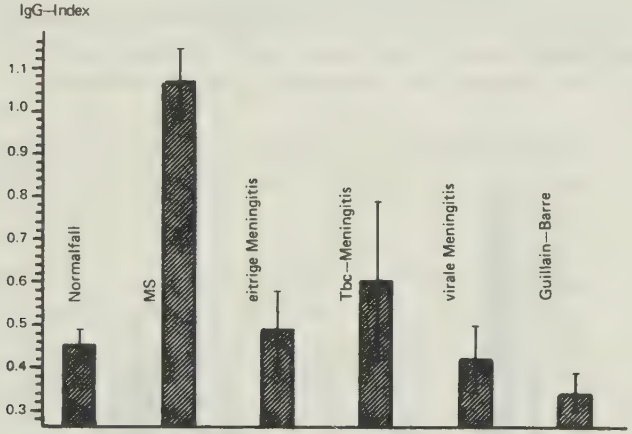


Abbildung 14: Säulendiagramm der Mittelwerte der IgG-Indices für die untersuchten Patientenkollektive

Die Varianzanalyse (Tabelle 7) zeigt, daß sich nur das multiple Sklerose-Kollektiv signifikant ($p < 0{,}00025$) von den anderen Gruppen unterscheidet.
Bei den Patienten mit der Diagnose multiple Sklerose findet also eine autochthone IgG-Produktion statt, welche bei den Meningitiden statistisch nicht bewiesen werden kann.
Da sich die Meningitis-Patienten im akuten Krankheitsstadium befanden, welches hauptsächlich durch eine Schrankenstörung gekennzeichnet ist, war eine IgG-Synthese bei diesen aufgrund

dessen, daß die aus dem Serum übergetretene Menge IgG so groß war, daß eine eventuelle cerebrogene Eigensynthese statistisch nicht nachweisbar war, auch nicht zu erwarten.
Abbildung 15 zeigt ein Säulendiagramm der Serum/Liquor-Immunglobulin-G-Quotienten für die Krankheitskollektive. Die Sonderstellung der multiplen Sklerose-Gruppe tritt nicht so deutlich in den Vordergrund wie in Abbildung 14 (Vergleich der IgG-Indices).
Zum Beispiel sind die Quotienten des IgG-Serum/Liquor für das multiple Sklerose-Kollektiv und die tuberkulösen Meningitiden gleich.
Erst die Berücksichtigung der Schrankenverhältnisse durch Einbeziehung des Albumin-Quotienten im IgG-Index zeigt den Unterschied in der Genese der Liquorimmunglobulinerhöhung.

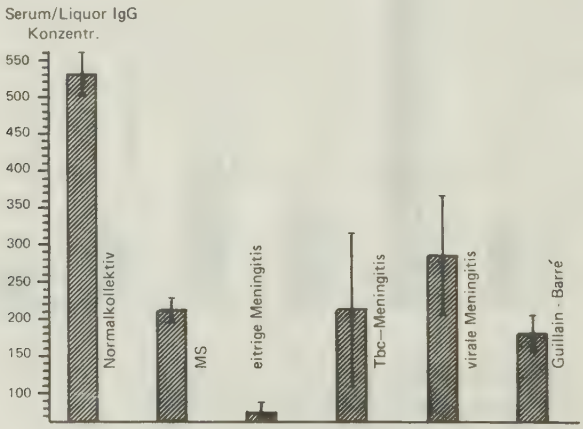


Abbildung 15: Säulendiagramm der Serum/Liquor-IgG-Konzentrationsquotienten für alle untersuchten Kollektive

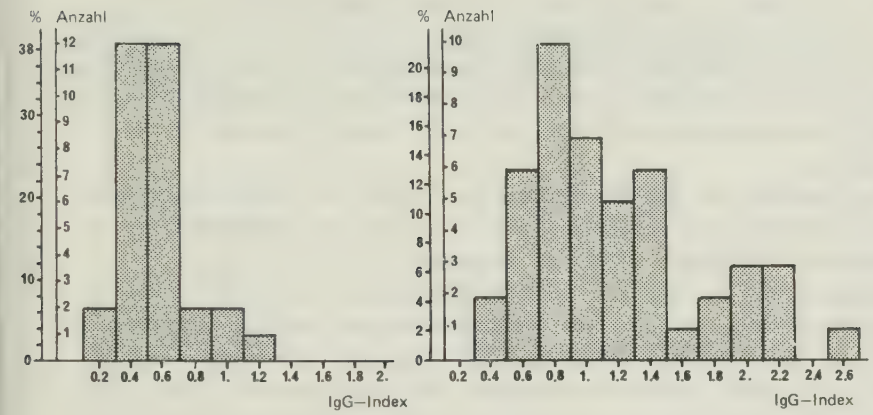


Abbildung 16: Vergleich der Histogramme der IgG-Indices zwischen Normalkollektiv (links) und MS-Kollektiv (rechts)

Aus den Abbildungen 14 und 16 bzw. Tabelle 6 wird deutlich, daß sich das MS-Kollektiv bezüglich des IgG-Index von allen anderen untersuchten Kollektiven am deutlichsten unterscheidet. Zur statistischen Sicherung dieser Vermutung wurden Signifikanztests in Form einer Varianzanalyse durchgeführt. Das Ergebnis zeigt Tabelle 7.

Gruppe	Normal	MS	Eitr.M.	Tbc-Men.	vir.Men.	Guillain-Barré
Normal	-	0,612	0,033	0,147	0,036	0,120
MS	0,0002	-	-0,579	-0,465	-0,648	-0,732
Eitr.M.	0,9996	0,009	-	0,114	-0,068	-0,152
Tbc-M.	0,9794	0,185	0,995	-	-0,183	-0,267
Vir.M.	0,9996	0,015	0,999	0,981	-	-0,084
G.B.	0,9927	0,008	0,989	0,928	0,998	-

Tabelle 7: Varianzanalyse der IgG-Indices für die verschiedenen Diagnosegruppen
Mittelwertdifferenzen über,Wahrscheinlichkeitswert p unter der Diagonalen

Der IgG-Index ist bei dem untersuchten Normalkollektiv mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % altersunabhängig. Diese Altersunabhängigkeit ergibt sich dadurch, daß der Zähler des IgG-Index (Liquor-IgG/Serum-IgG: Liquor-Albumin/Serum-Albumin) die altersabhängige Variation der Blut-Liquor-Schranke berücksichtigt.

Eine Darstellung und Berechnung der IgG-Synthese im Liquor bei den einzelnen Patienten kann mit Hilfe der von Felgenhauer eingeführten Diagramme (1.2.4.) geschehen.

Hierbei wird der Quotient aus Serum/Liquor-Konzentration der gemessenen Proteine gegen den hydrodynamischen Durchmesser dargestellt. Man kann mit Hilfe der gezeichneten Permeabilitätsgeraden, welche die Schrankenverhältnisse widerspiegeln, einen IgG-Quotienten bestimmen, der die höchstens durch Transsudation aus dem Intravasalraum abstammende IgG-Menge bezeichnet.

Liegt nun der aktuelle IgG-Quotient unter diesem Q_{lim}, so hat eine autochthone IgG-Produktion stattgefunden, welche sich mit der Formel (s. auch S. 9)

$$\text{Min IgG}_{loc} = 100 \left(1 - \frac{Q\ act}{Q\ lim}\right)$$ Angabe in Prozent der Gesamt-IgG-Menge im Liquor

berechnen läßt.

Abbildung 17 zeigt zwei Fälle von multipler Sklerose, bei denen eine cerebrogene IgG-Synthese auf diese Weise festgestellt wurde.

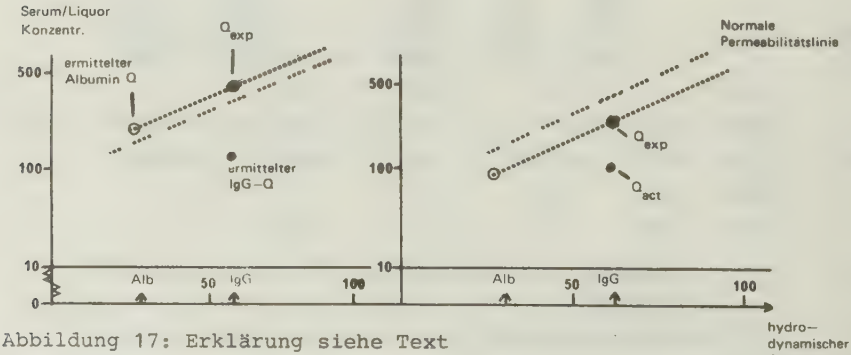


Abbildung 17: Erklärung siehe Text

Um von dem aus der Graphik abzulesenden Q_{exp} (zu erwartender IgG-Quotient) zu dem höchsten durch Permeation in den Liquor gelangten Q_{lim} zu kommen, wird folgendes Diagramm angegeben (13):

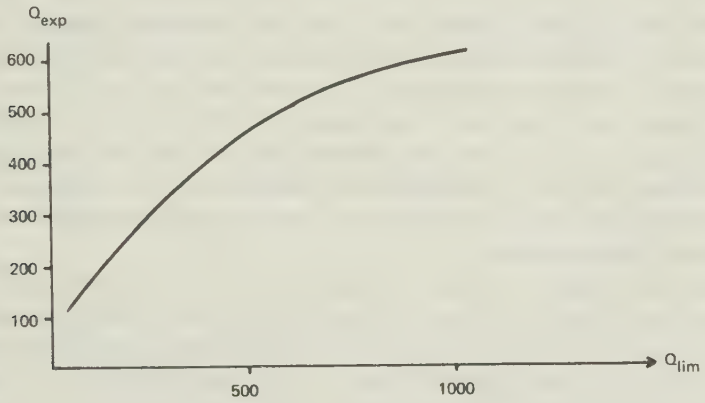


Abbildung 18: In obigem Diagramm kann aus Q_{exp} der zugehörige Q_{lim} abgelesen werden (13).

Eine Berechnung für die beiden Patienten aus Abbildung 17 sieht dann folgendermaßen aus:

1. $\text{Min IgG}_{loc} = 100 \left(1 - \frac{102}{400}\right) = 74{,}5\ \%$
2. $\text{Min IgG}_{loc} = 100 \left(1 - \frac{100}{200}\right) = 50{,}5\ \%$

Obige Formel drückt aus, daß bei dem ersten Patienten mindestens 74,5 % des Gesamt-IgG im Liquor auf cerebrogene Eigensynthese zurückzuführen sind, im zweiten Fall hingegen nur 50 % im ZNS gebildet worden sind.

3.4. Verlauf der verschiedenen Laboruntersuchungen bei tuberkulöser Meningitis

Anhand zweier Patienten mit Tbc-Meningitis wurde der Verlauf einer tuberkulösen Meningitis bezüglich der Liquorveränderungen studiert.

Im ersten Fall handelt es sich um eine 54jährige Patientin, die bei der Klinikaufnahme über eine seit mehreren Monaten bestehende Gangunsicherheit, Schwindelgefühle und Verschwommensehen klagte. Ihre Beschwerden hatten sich nach eigenen Angaben in letzter Zeit deutlich verschlechtert. Bei der neurologischen Untersuchung wurde eine Hemiparese rechts und eine ausgeprägte Gangunsicherheit festgestellt, außerdem war das Babinski-Zeichen rechts positiv. Es fanden sich keine Hirnnervenstörungen und Sensibilitätsausfälle.

Der Liquorbefund zeigte 1 Woche nach Klinikaufnahme 452/3 Zellen, 357 mg % Eiweiß und einen Liquorzucker von 22 mg % bei einem Blutzucker von 112 mg %. Aufgrund des für tuberkulöse Meningitis recht typischen Liquorbildes mit geringer Pleozytose, leichter Eiweißvermehrung und sehr niedrigem Liquorzucker, wurde zwei Tage später eine tuberkulostatische Therapie eingeleitet.

Abbildung 19 zeigt den Verlauf einiger Laboruntersuchungen über einen Zeitraum von ca. 4 Monaten nach Stellung der Diagnose und Beginn der tuberkulostatischen Therapie. Es zeigt sich, daß unter der tuberkulostatischen Therapie die Laborparameter Liquorzucker, Zellzahl und Liquoreiweiß um den 40. bis 45. Tag nach Behandlungsbeginn in den Normbereich zurückkehren. So beträgt am 49. Tag nach Behandlungsbeginn die Zellzahl im Liquor 28/3, das Gesamteiweiß 85 mg % und der Liquorzucker 70 mg %. Besonders auffällig ist die Normalisierung der Laboruntersuchungen nach intraventrikulärer Applikation des Tuberkulostatikums, während die orale Gabe keinen ausreichenden Effekt zu haben scheint. Das Differential-Liquorzellbild zeigt zu Behandlungsbeginn 17 % neutrophile Granulozyten, 70 % Lymphozyten, 1 % Plasmazellen und 12 % Monozyten. Es handelte sich also um eine vorwiegend lymphozytäre Zellvermehrung, ein Befund, der die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis unterstützt. Am Ende der Beobachtungsperiode

fand sich folgendes Differential-Liquorzellbild: 88 % Lymphozyten, 12 % Monozyten, keine Neutrophilen, keine Plasmazellen bei einer Gesamtzellzahl von 6/3 Zellen.

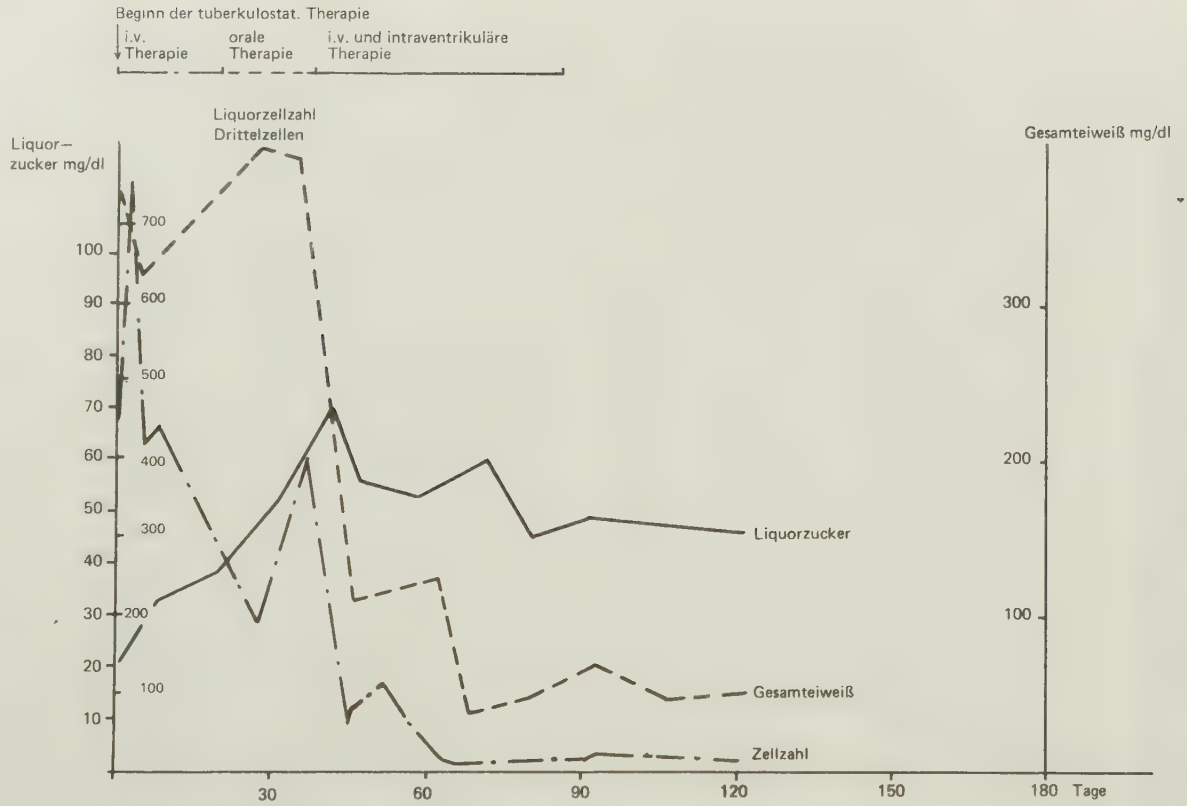


Abbildung 19 : Liquoruntersuchungen bei einer Patientin H.H. * 10. 3. 25 mit tuberkulöser Meningitis

Abbildung 20 zeigt das Verhalten der Blut-Hirn-Schranke anhand der Veränderungen des Serum/Liquor-Albuminquotienten bei der Patientin H.H. während der ersten 6 Monate nach Behandlungsbeginn.

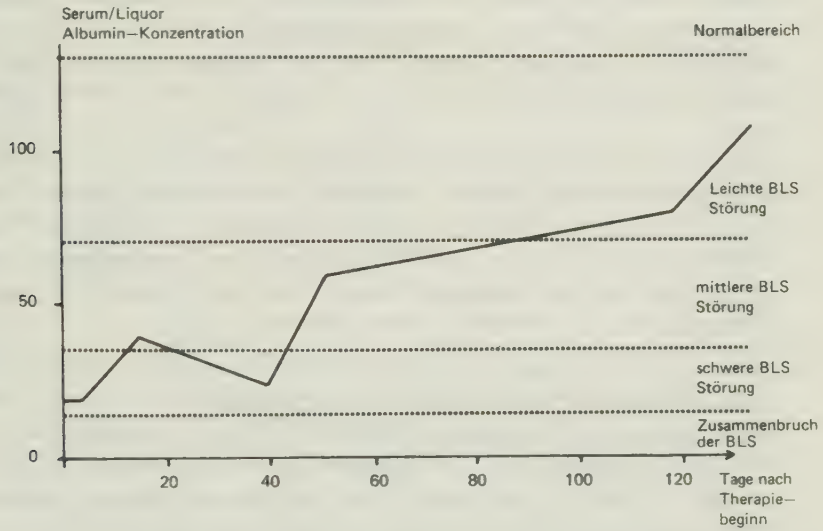


Abbildung 20: Verlauf der Blut-Liquorschrankenstörung anhand des Serum/Liquor-Albuminquotienten bei der Patientin H.H. mit tuberkulöser Meningitis

Die Beeinträchtigung der Blut-Liquor-Schranke reicht von einer schweren Störung zu Beginn der Behandlung bis zu einer leichten nach ca. 4monatiger Therapie. Die erneute Verschlechterung der Blut-Liquor-Schrankenverhältnisse am 40. Tag nach Behandlungsbeginn ging auch mit einer klinischen Verschlechterung des Zustandes der Patientin einher. Es wurde am 40. Behandlungstag, wie Abbildung 19 schon zeigte, auch eine erneute Erhöhung des Liquorgesamteiweißes und der Liquorzellzahl beobachtet. Da die Periode der Verschlechterung des klinischen Zustandes und der Laborparameter in die orale Therapieperiode fällt, ist hierin wohl auch die Ursache für den "Rückfall" zu suchen. Zu einer

völligen Normalisierung der Schrankenverhältnisse kam es in dem beobachteten Zeitraum jedoch nicht, wobei allerdings gesagt werden muß, daß auch der klinische Zustand der Patientin nach den ersten 4 Monaten noch nicht zur Norm zurückgekehrt war. So bestanden weiterhin leichte Gangstörungen, eine leichte Paraspastik, erschöpfliche ASR-Kloni und ein Blickrichtungsnystagmus. Es kann also davon ausgegangen werden, daß der Krankheitsprozeß noch nicht vollständig abgelaufen war, als die Kontrollperiode beendet wurde.
Zum klinischen Verlauf der Erkrankung bei der Patientin H.H. ist weiterhin zu sagen, daß die Patientin innerhalb der ersten 46 Tage auf der Intensivstation lag, dann weitere 63 Tage auf der Allgemeinstation, ehe sich 109 Tage nach der Krankenhausaufnahme der Zustand so weit gebessert hatte, daß die Patientin in ambulante Behandlung entlassen werden konnte.

Anhand der Abbildungen 21 und 22 läßt sich an einem zweiten Beispiel der Verlauf einer tuberkulösen Meningitis verfolgen. Die Patientin L.A., 30 Jahre alt, wurde mit einer beinbetonten Tetraspatik eingewiesen. Außerdem bestand eine Ataxie und ein pelziges Gefühl in den Händen. Bei der neurologischen Untersuchung wurden beidseits klonische Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe gefunden. Das Babinski'sche Zeichen war beidseits auslösbar und die Bauchhaut-Reflexe fehlten. Die Liquoruntersuchung ergab einen Liquorzucker von 18 mg/dl bei einem Blutzucker von 83 mg/dl, eine Zellzahl von 298/3 Zellen und einen Eiweißgehalt von 198 mg/dl. Die Dissoziation zwischen Liquor- und Blutzucker legte die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis nahe. Das Differentialliquorzellbild zeigte zu Beginn der Erkrankung 68 % neutrophile-Granulozyten, 26 % Lymphozyten, 2 % Plasmazellen und 4 % Monozyten.

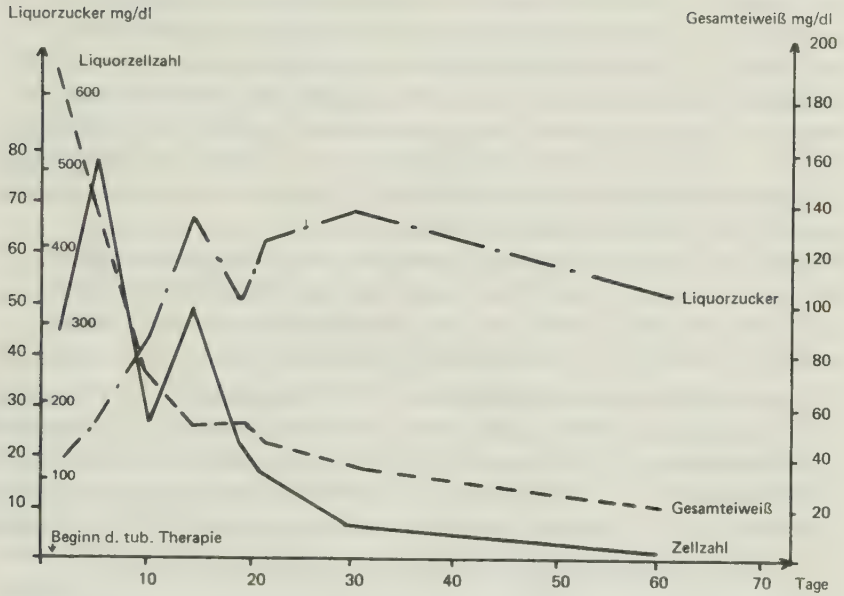


Abbildung 21: Verlauf von Liquorzucker, Zellzahl und Liquorgesamteiweiß bei der Patientin L.A. im Rahmen einer tuberkulösen Meningitis

Abbildung 21 zeigt deutlich die Normalisierung der Liquoruntersuchungen bereits 14 Tage nach Beginn der tuberkulostatischen Therapie. So sinkt beispielsweise die Menge des Liquorgesamteiweißes innerhalb des Krankheitsverlaufes kontinuierlich ab, was wahrscheinlich durch Regeneration der Blut-Liquor-Schranke bedingt ist.

Die Normalisierung der Blut-Liquor-Schrankenverhältnisse läßt sich anhand der Serum/Liquor-Albuminkonzentrationsquotienten (s. Abb. 22) verfolgen.

Auch hier wird deutlich, daß bereits ca. 2 Wochen nach Beginn der Therapie der Albuminquotient den Normbereich erreicht und damit normale Blut-Liquor-Schrankenverhältnisse bestehen. Dieser Befund erklärt auch die normalen Gesamteiweißwerte nach zwei Wochen. Klinisch besserte sich der Zustand der Patientin kontinuierlich, bis dann nach 66tägigem Klinikaufenthalt auf eine ambulante Therapie übergegangen werden konnte. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes zeigte die Patientin noch eine leichte Tetraspastik und erschöpfliche Fußkloni.
Während des Krankheitsverlaufes zeigte das Differentialliquorzellbild zu Beginn eine vorwiegend granulozytäre Entzündungsreaktion, die sich im Verlauf der Therapie in eine fast vollständig lymphozytäre Form umwandelte (s. Tab. 8).

40 % Neutrophile	68 % Neutrophile	0 % Neutrophile	0 % Neutrophil
48 % Lymphozyten	26 % Lymphozyten	65 % Lymphozyten	52 % Lymphozyte
3 % Plasmazellen	2 % Plasmazellen	3 % Plasmazellen	0 % Plasmazell
7 % Monozyten	4 % Monozyten	18 % Monozyten	11 % Monozyten
Aufnahmetag	2 Tage später	15 Tage später	17 Tage später

↑ Beginn der intravenösen tuberkulostastischen Therapie

Tabelle 8: Differentialliquorzellbilder der Patientin L.A. mit tuberkulöser Meningitis

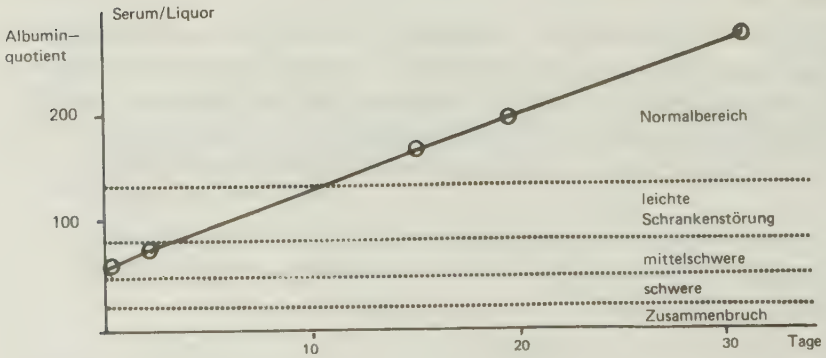


Abbildung 22: Verlauf des Serum/Liquor-Albuminkonzentrationsquotienten mit Einteilung des Schweregrades der Blut-Liquor-Schrankenstörung bei der Patientin L.A.

3.5. Verlaufsbeschreibung eines Patienten mit eitriger Meningitis

Der 55jährige Patient, der bei der Aufnahme komatös war, hatte ca. 1 Woche zuvor Kopf- und Rückenschmerzen bekommen und schließlich sei auch eine Nackensteifigkeit aufgetreten.

Der neurologische Aufnahmebefund zeigte einen komatösen Patienten, der jedoch auf Schmerzreize reagierte. Das Babinski-Zeichen rechts was positiv.

Die Liquorpunktion ergab eine Leukozytenzahl von 9472/3 Zellen (Differentialliquorbild: 83 % Neutrophile Granulozyten, 8 % Lymphozyten, 9 % Monozyten), einen Gesamteiweißgehalt von 164 mg/dl und einen Liquorzucker von 263 mg/dl bei einem Blutzucker von 495 mg/dl. Der Liquoralbumingehalt betrug 94,7 mg/dl. Weiterhin wurde ein Serum/Liquor-Konzentrationsquotient von 19,8 errechnet. Es lag also eine schwere Blut-Liquor-Schrankenstörung mit einer fast reinen granulozytären Zellvermehrung vor, ein typischer Befund bei eitrigen Meningitiden. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Tbc-Meningitis wurde durch die Kenntnis der schweren Blut-Liquor-Schrankenstörung erleichtert, da tuberkulöse Meningitiden hauptsächlich mit leichten BLS-Störungen einhergehen.

Abbildungen 23 und 24 zeigen den Verlauf der obengenannten Liquordaten während der ersten 10 Tage der Erkrankung.

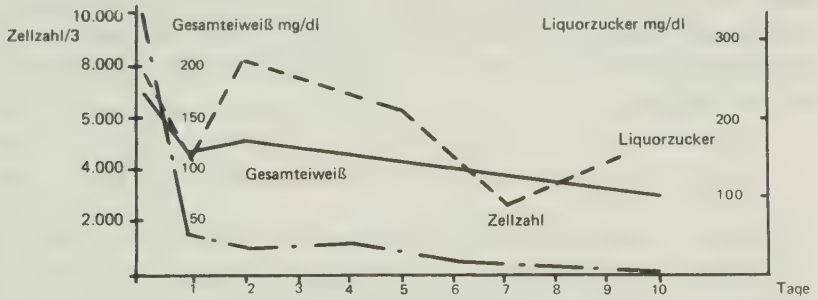


Abbildung 23: Zellzahl, Liquoreiweiß und Liquorzucker bei eitriger Meningitis, Patient S.F. 55 Jahre

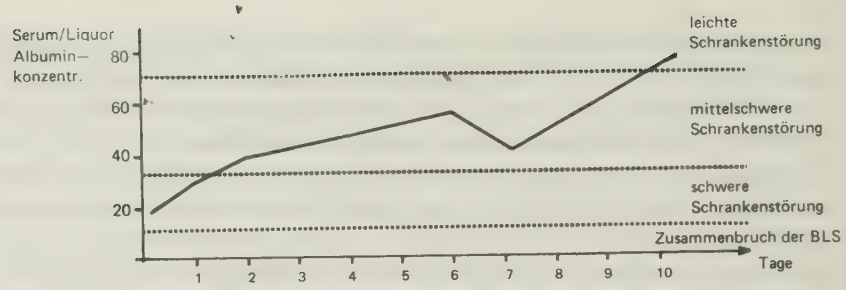


Abbildung 24: Verlauf des Serum-Liquor-Albuminquotienten bei obigem Patient im gleichen Zeitraum

Es ist auffällig, daß die Liquorzellzahl relativ rasch nur noch leicht erhöhte Werte erreicht, während Gesamteiweiß und der Quotient aus Serum- und Liquoralbumin als Ausdruck einer fortbestehenden Blut-Liquor-Schrankenstörung weiterhin pathologisch bleiben.
Jedoch ist eine Tendenz zur Verbesserung der Schrankenverhältnisse im Verlauf der Erkrankung zu erkennen.
Zu Beginn der Erkrankung wurde selbstverständlich eine antibiotische Therapie eingeschlagen, was dann auch eine Besserung der Bewußtseinslage des Patienten bis zum 3. Tag nach Behandlungsbeginn zur Folge hatte. Der Patient wurde wieder ansprechbar und sein Bewußtseinzustand besserte sich im beobachteten Zeitraum kontinuierlich.

4. Diskussion der Ergebnisse

Das Normalkollektiv

Die bisherigen Untersuchungen über Liquorproteine, beispielsweise von Delank (9), Delpech und Lichtblau (10a), Eickhoff (11) u.v.a. wurden fast ausschließlich mit Hilfe der radialen Immundiffusion oder des Elektroimmunessays durchgeführt. Beides sind recht aufwendige, und vor allem relativ viel Zeit in Anspruch nehmende Verfahren.

Seit Einführung der Lasernephelometrie ist es möglich, schon nach wenigen Stunden möglichst zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Da bisher praktisch keine Literatur existiert, welche sich mit der lasernephelometrischen Albuminbestimmung in Liquor und Serum befaßt, erscheint ein Vergleich zwischen den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen und denen früherer Untersuchungen gerechtfertigt.

Tabelle 9 zeigt, daß die mit Hilfe der Lasernephelometrie erhaltenen Ergebnisse gut mit denen der jüngeren Literatur übereinstimmen. Die Immundiffusion und das Elektroimmunessay sind mit einem zufälligen Fehler von 10 - 15 % behaftet (9). Die Lasernephelometrie ist eine Methode, deren Ungenauigkeit sich in ähnlichen Grenzen bewegen dürfte, der methodische Aufwand ist jedoch wesentlich geringer, was sich vor allem bei der Verarbeitung großer Probenzahlen bewährt. Anfänglich auftretende Fehlerquellen, wie beispielsweise die Verunreinigung der Reaktionslösungen durch Fremdpartikel oder eine ungenügende Durchmischung der Reaktionspartner, konnten nach kurzer Einarbeitungszeit eliminiert werden. Die in dieser Arbeit ermittelten Normbereiche gibt Tabelle 10 für die untersuchten Laborwerte wieder.

Als Normbereich wurde ein Bereich definiert, in dem 95 % aller Normalwerte zu erwarten sind, bzw. in dem mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit der Wert eines beliebigen Normalpatienten liegt ($\bar{x} \pm 2$ SD).

Untersucher	Tourtelotte	Glasner	Fa.Behring	Ganrot	Felgenhauer	Delank	Weisner	eigene Untersuchung
Datum	1969	1973	1973	1974	1975	1975	1978	1980
Methode der Proteinmessung		Immundifussion n. Mancini		Elektro-immunessay	Elektro-immunessay	Immun-diffusion n. Mancini	Immun-diffusion n. Mancini	lasernephelo-metrisch
Liquor-Alb. mg/dl	20 ± 7,2			30,4 ± 12,6	25,5 ± 39,9		18,4± 6,6	21,6 ± 7,4
Liquor-IgG mg/dl	3,6 ± 0,9	1,5 ± 0,65		2 ± 1,4	1,23 ± 0,64	1.8	2,3 ± 1	2,5 ± 0,58
Gesamt-Eiweiß mg/dl	36,4 ± 9,0					24	42 ± 5,5	32,7 ± 8,5
Serum-Alb. mg/dl	4620 ± 460		3500-5500	4080 ± 600				4345 ± 890
Serum/Liquor-Alb.	231				266 ± 81			193 ± 63
Serum/Liquor-IgG	400				802			517 ± 180

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte ± SD der in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse mit denen früherer Untersuchungen

	Normalbereich
Liquor-Albumin	6,8 - 36,4 mg/dl
Serum-Albumin ($\bar{x} \pm 1$ SD)	2450 - 6230 mg/dl
Gesamteiweiß im Liquor	15,5 - 49,7 mg/dl
Zellzahl	0 - 14 Drittelzellen
Serum/Liquor-Albuminkonzentrationsquotient ($\bar{x} \pm 1$ SD)	120 - 257

Tabelle 10: Lasernephelometrisch ermittelte Normalbereiche ($\bar{x} \pm 2$ SD)

Blut-Liquor-Schrankenstörungen bei den untersuchten Krankheitskollektiven.

Nachdem ein lasernephelometrisch bestimmter Normalbereich für Liquor-, Serumproteine und deren Quotienten festgelegt worden war, konnte anhand von fünf Krankheitskollektiven die Brauchbarkeit der Lasernephelometrie bei der Untersuchung der Blut-Liquor-Schrankenverhältnisse bei diesen Krankheiten demonstriert werden.
Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß sowohl bei akuten als auch bei chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS eine Eiweißerhöhung im Liquor gefunden werden kann.
Die Gesamteiweißmenge unterscheidet sich jedoch sowohl in der Zusammensetzung als auch in der Herkunft bei den verschiedenen entzündlichen Erkrankungen.
So ist bei den akut entzündlichen Prozessen, wie der akuten bakteriellen Meningitis, die Erhöhung des Liquorgesamteiweißes hauptsächlich durch eine Störung der Blut-Liquor-Schranke bedingt, was sich auch in der Erniedrigung des Serum/Liquor-Albuminkonzentrationsquotienten ausdrückt (Mittelwert des Quotienten Serum/Liquor-Albumin bei den akuten Meningitiden: 31,6, Normalwert: 193,1).
Der Konzentrationsquotient Serum/Liquor-Albumin stellt einen guten Parameter zur Beurteilung der Blut-Liquor-Schrankendurchlässigkeit dar und trägt damit zur Differenzierung der drei möglichen pathologischen Liquorproteinveränderungen bei

neurologischen Erkrankungen wesentlich bei (s. S. 9). Albumin wird nur in der Leber synthetisiert und ist somit ein liquorfremdes Protein, dessen Anwesenheit in der Cerebrospinalflüssigkeit von der Funktion der Blut-Liquor-Schranke abhängig ist. Der Serum/Liquor-Albumin-Konzentrationsquotient hat sich als ein besserer Parameter zur Beurteilung der BLS erwiesen, als der Gesamteiweißspiegel des Liquors (13), denn dieser wird beispielsweise durch im Cerebrum synthetisiertes IgG beeinflußt. Das Ausmaß der Veränderung des Serum/Liquor-Albuminkonzentrationsquotienten hängt bei den akuten Meningitiden von dem Ausmaß der Schädigung der Piakapillaren ab.

Die Blut-Liquor-Schrankenstörung war bei den akuten Meningitiden am ausgeprägtesten von allen untersuchten Krankheitsgruppen. Sie führte bei einzelnen Patienten bis zum totalen Zusammenbruch der Blut-Liquor-Schranke, d.h., daß der Quotient aus Serum/Liquor-Albumin weniger als 10 betrug.

Im Verlauf der Erkrankung bessern sich unter antibiotischer Therapie die Blut-Liquor-Schrankenverhältnisse kontinuierlich (s. 3.5.), der Quotient aus Serum/Liquor-Albumin steigt an. Diese Tatsache hat bei der Therapie der akuten Meningitiden durchaus therapeutische Konsequenzen, denn mit der Regeneration der Blut-Liquor-Schranke nimmt die Liquorgängigkeit des verarbeiteten Antibiotikums ab, was bedeutet, daß zur Erzielung des gleichen Liquorspiegels im Verlauf der Erkrankung die Dosis des Antibiotikums erhöht werden muß oder aber eine intrathekale Applikation unter Umgehung der Blut-Liquor-Schranke erfolgen muß.

Die viralen Meningitiden sind durch eine leichte Störung der Blut-Liquor-Schranke gekennzeichnet, was unter Umständen zur Differentialdiagnose zwischen den einzelnen Meningitisformen beitragen kann. Wie jedoch schon andere Autoren feststellten (13), scheint kein Zusammenhang zwischen dem klinischen Zustand der Patienten und den Blut-Liquor-Schrankenverhältnissen zu bestehen. Somit eignet sich der Albumin-Serum-Liquor-Quotient zur Verlaufskontrolle bei viraler Meningitis nur sehr bedingt.

Für die tuberkulösen Meningitiden gilt ähnliches wie für die eitrigen Meningitiden. Die Schrankenstörung erreicht zu Beginn der Erkrankung schwere Ausmaße, ein totaler Zusammenbruch der BLS, wie bei den eitrigen Meningitiden, wird jedoch nicht beobachtet. Unter der Therapie kam es bei den beobachteten Patienten zu einer kontinuierlichen klinischen Besserung (s. 3.4.), die parallel ging mit einer Regeneration der Blut-Liquor-Schranke. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber der eitrigen Meningitis eignet sich bei nachgewiesener schwerer BLS-Störung am besten die Liquorzuckerbestimmung, welche bei der tuberkulösen Meningitis extrem niedrige Werte erreicht. Von den untersuchten Tbc-Meningitiden wurde bei zwei Patienten eine Immunglobulin-G-Synthese festgestellt. Die IgG-Indices betrugen 1,25 bzw. 1,01, welche gegenüber dem in dieser Arbeit festgestellten Normalbereich (MW $\pm$ 2 SD : 0,03 bis 0,87) deutlich erhöht sind.
Die Möglichkeit einer cerebrogenen IgG-Eigensynthese wurde auch schon von Felgenhauer bei mehreren Tbc-Meningitiden beobachtet (13). Die tuberkulöse Meningitis ist somit eine Erkrankung des ZNS, welche durch eine Blut-Liquor-Schrankenstörung mittleren bis schweren Ausmaßes und eine fakultative Synthese von Immunglobulin-G im ZNS gekennzeichnet ist.
Für das Guillain-Barré-Syndrom ist eine Gesamteiweißerhöhung im Liquor, bei relativ geringer Pleozytose, typisch. Der Mittelwert des Gesamteiweißes betrug bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten 123,5 mg% $\pm$ 63 mg% (In dieser Arbeit ermittelter Normalbereich: 15,5 - 49,7, s. S. 41). Die Zellzahl lag mit einem Mittelwert von 17/3 Zellen im oberen Normbereich.
Differentialdiagnostisch ist weiterhin interessant, daß eine Störung der Blut-Liquor-Schranke gefunden wurde, die vom unteren Normbereich bis zur schweren BLS-Störung reichte (Serum/Liquor-Albuminkonzentrationsquotient 30 bis 130, Mittelwert: 62,8 = mittelschwere BLS-Störung). Als Ursache der Eiweißerhöhung im Liquor wird bei dem Guillain-Barré-Syndrom eine Affektion der Nervenwurzeln und ihrer Hüllen diskutiert (13). Die pathogenetischen Prozesse ähneln wohl denen, die bei den akuten Meningitiden gefunden werden. Es handelt sich beim Guillain-Barré-Syndrom

um eine pathologische Liquorproteinveränderung vom Typ 2, die bei den akuten Meningitiden meistens gefundene Pleozytose wird allerdings fast immer vermißt.

Das Verhalten der Blut-Liquor-Schranke bei Patienten mit multipler Sklerose wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt. So stellen beispielsweise Tourtelotte und Parker 1967 (53) fest, daß bei einem von ihnen untersuchten multiplen Sklerose-Kollektiv statistisch eine Albuminerhöhung im Liquor nicht nachweisbar sei. Die beiden Autoren leiten daraus ab, daß eine Blut-Liquor-Schrankenstörung bei diesen Patienten unwahrscheinlich sei. Hingegen wird 1976 von Glasner (22) konstatiert, daß der Erhöhung des Gesamteiweißes bei multipler Sklerose entweder eine cerebrogene Produktion von Immunglobulin G oder eine vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke zugrunde liegt. Glasner stellt bei den von ihm untersuchten Patienten eine zunehmende Störung der Blut-Liquor-Schranke mit zunehmender Erkrankungsdauer fest.
Auch Felgenhauer beobachtet 1978 bei 25 % der untersuchten multiplen Sklerose-Patienten eine leichte BLS-Störung. In dieser Arbeit wurde bei 7 von 46 Patienten eine Störung der Blut-Liquor-Schranke gefunden. Bemerkenswert ist, daß 6 dieser 7 Patienten in einem klinisch fortgeschrittenen Erkrankungsstadium waren, die Erkrankungsdauer jedoch zwischen 6 und 20 Jahren variierte (s. auch S. 31).
Ob allerdings ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem klinischen Zustand (ausgedrückt durch den "disability grade") und dem Zustand der Blut-Liquor-Schranke besteht, müßte an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.
In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren (23,31,13 u.v.a.) konnte für das multiple Sklerose-Kollektiv eine cerebrogene Synthese von Immunglobulin G bewiesen werden, denn der IgG-Index (s. 1.2.4.) war mit $1{,}064 \pm 0{,}548$ gegenüber dem Normalkollektiv auf einem Signifikanzniveau von $p < 0{,}05$ deutlich erhöht. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem MS (multiple Sklerose)-Kollektiv mit BLS-Störung und dem Patientenkollektiv ohne BLS-Störung bestand bezüglich des IgG-Index nicht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es prinzipiell drei Möglichkeiten der pathologischen Liquorproteinveränderung gibt (s. 1.2.3.). Bei den in dieser Arbeit untersuchten neurologischen Krankheitsbildern spielt der Typ 1, nämlich die Liquorproteinveränderung durch Änderung der Serumeiweißzusammensetzung nur eine untergeordnete Rolle.
Die Gesamteiweißerhöhung bei den untersuchten Krankheitsbildern ist entweder durch eine gestörte Blut-Liquor-Schranke (Typ 2) oder durch eine cerebrogene Immunglobulin-Synthese oder eine Kombination der beiden bedingt. Eine Differenzierung dieser drei Typen gelingt durch Bestimmung des Serum/Liquor-Albuminquotienten und des IgG-Index. Die eitrigen Meningitiden, das Guillain-Barré-Syndrom, die viralen Meningitiden und die tuberkulösen Meningitiden zeigten im Schweregrad recht unterschiedliche pathologische Liquorproteinveränderungen vom Typ 2 (gestörte BLS-Schranke), während bei den Patientenkollektiven mit multipler Sklerose und bei einzelnen Patienten mit Tbc-Meningitis eine Kombination von BLS-Störung und cerebrogener Immunglobulin-G-Synthese (Typ 2 + Typ 3) gefunden werden konnte.

5. Zusammenfassung

Es wurden anhand eines Normalkollektives mit 29 Patienten ohne neurologische Erkrankungen die Normalwerte und deren Streuung für Liquor- und Serumalbumin mit Hilfe lasernephelometrischer Meßmethoden bestimmt.

Weiterhin wurde der Normalbereich für den Quotienten Serum/Liquor-Albuminkonzentration, der zur Beurteilung der Blut-Liquorschrankenverhältnisse herangezogen wird, bestimmt und mit nicht nephelometrisch erhaltenen Ergebnissen früherer Untersucher verglichen.

Die lasernephelometrisch gemessenen Mittelwerte des Normalkollektives für den Liquoralbumingehalt (21,6 $\pm$ 7,6 mg%) bzw. den Serumalbumingehalt (4340 $\pm$ 1890 mg%) und den Serum/Liquoralbumin-Konzentrationsquotienten (193,1 $\pm$ 63,9) stimmen gut mit den früher durch andere Methoden erhaltenen Ergebnissen überein.

Anhand fünf verschiedener neurologischer Erkrankungen (multiple Sklerose, tuberkulöse Meningitis, eitrige Meningitis, virale Meningitis, Guillain-Barré-Syndrom) wurde die Brauchbarkeit nephelometrischer Proteinmessungen im Serum und Liquor zur Bestimmung der Blut-Liquor-Schrankenverhältnisse bzw. einer cerebrogenen Immunglobulinsynthese demonstriert. Bei den untersuchten Krankheitskollektiven konnten unterschiedliche Schweregrade der Blut-Liquor-Schrankenstörung verifiziert werden. Die schwersten Störungen der Blut-Liquor-Schranke fanden sich bei den eitrigen Meningitiden, gefolgt von den tuberkulösen Meningitiden und den Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom. Leichte BLS (Blut-Liquor-Schranke)-Störungen wurden bei den viralen Meningitiden festgestellt, während das multiple Sklerose-Kollektiv statistisch keine BLS-Störung aufwies.

Anhand von zwei Fällen mit tuberkulöser Meningitis und einem mit eitriger Meningitis wurde der Verlauf der Blut-Liquor-Schranke und der sonst routinemäßig untersuchten Liquorparameter (Gesamteiweiß, Gesamtzellzahl, Differentialzellbild, Liquorzucker) unter der Therapie demonstriert.

Abschließend kann gesagt werden, daß die lasernephelometrische Proteinmessung im Serum und im Liquor eine wesentliche Bereicherung jedes Labors darstellt, welches neurologische Patienten betreut, da diese Methode es im Gegensatz zu früheren ermöglicht, in kurzer Zeit viele Proteinmessungen durchzuführen, und die Genauigkeit der Methode der der radialen Immundiffusion beispielsweise keineswegs nachsteht.

6. Schlüsselwörter: Blut-Liquor-Schranke,
lasernephelometrische Proteinmessung,
Albumin im Liquor,
Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit
bei MS, tuberkulöser Meningitis, eitriger
Meningitis, viraler Meningitis, Guillain-
Barré-Syndrom

7. Literaturübersicht

1. Aimard,G., Chazot,G., Savet,M., Trouillas,P., Creyssel,R., Les dosages des immunglobulines et de l'albumine dans le liquide céphalorachidien: sa valeur physiopathologique et diagnostique au cours de la sclerose en plaques, Immunologie du systeme nerveaux, Paris (1975)

2. Berner,J., Clemens,V., Schroeder,E., Radial immundiffusion of spinal fluid: diagnostic value in multiple sklerosis, American Journal of Clinical Pathologie 58 S.S. 145-152 (1972)

3. Caspary,E.A., Comparison of immunological specificity of gamma globulin in the cerebrospinal fluid in normal and multiple sclerosis subjects, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28 S.S. 61-64 (1965)

4. Clausen,J., Matzke,J., Gerhardt,W., Agar-gel microelektrophoresis of proteins in the cerebrospinal fluid in normal and pathological findings Acta neurol. scand. 40 suppl. 40 S.S. 49-56 (1964)

5. Cohen,S., Bannister,R., Immunglobulin synthesis within the central nervous system in disseminated sclerosis, Lancet, S.S. 366-367 (1967)

6. Cutler,R.W.P., Deuel,R.K., Barlow,C.F., Albumin exchange between plasma and cerebrospinal fluid, Arch. Neurol 18 S.S. 261-270 (1967)

7. Davous,J., Jacque,C.M., Grangeot-Keros,L., Matteau,R., Baumann,N., Circulating immune complexes in multiple sclerosis. Relation to clinical and biological parameters. Biomedicine 29 S.S. 103-106 (1978)

8. Davson,H., Intracranial and intraocular fluids in: Handbook of Physiology Neurophysiology 3 S.S. 1761-1779 (1975)

9. Delank,H., Wrede,M.Th.,
Der klinische Wert quantitativ immunchemischer Bestimmungen verschiedener Proteine im Liquor cerebrospinalis, Klinische Wochenschrift 47 S.S. 1270-1275 (1969)

10. Delank,H.W.,
Klinische Relevanz der IgG-Bestimmung im Liquor cerebrospinalis, Laborblätter 25 S. 150-156 (1975)

10a. Delpech,B., Lichtblau,E.,
Étude quantitative des immunoglobulines G et de l'albumine du liquide céphalo rachidien.
Clin. Chem. Acta 37 S. 15-23 (1972)

11. Eickhoff,K., Wikstroem,J., Poser,S., Bauer,H.,
Protein profile of cerebrospinal fluid in multiple sklerosis with special reference to the function of the blood-brain barrier, Journal of Neurology 214
S.S. 207-215 (1977)

12. Felgenhauer,K., Schliep,G., Rapic,N.,
Protein permeability of the blood-CSF barrier,
Proteins of the biological fluid Vol. 23
S.S. 481-487 (1975)

13. Felgenhauer,K., Schliep,G., Rapic,N.,
Evaluation of the blood-CSF barrier by protein gradients and humoral immune response within the central nervous system, Journal of the Neurological Sciences
S.S. 113-128 (1976)

14. Felgenhauer,K.,
Proteine size and cerebrospinal fluid composition,
Klinische Wochenschrift 52 S.S. 1158-1164 (1974)

15. Fischer-Williams,M.,
Recent advances in the study of cerebrospinal fluid,
Practitioner 217 S.S. 108-115 (1976)

16. Fishman,R.A. et al.,
Factors influencing the concentration gradient of protein in CSF, Journal of Clinical Investigation 37
S.S. 1419-1424 (1958)

17. Forssmann,W., Heym,Chr.,
Grundriß der Neuroanatomie, Springer Verlag 1975

18. Frick,E., Scheid-Seidel,L.,
Untersuchungen mit J^{131} markiertem Albumin über Austauschvorgänge zwischen Plasma und Liquor cerebrospinalis,
Klinische Wochenschrift 36 S.S. 66-69 (1958)

19. Frick,E., Scheid-Seidel,L.,
Untersuchung mit J^{131} markiertem Transferrin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper,
Klinische Wochenschrift 41 S.S. 598-593

20. Frick,E.,
Immunologische Untersuchungen zur Identifizierung einzelner Liquoreiweißkörper, Klinische Wochenschrift 22
S.S. 1135-1139 (1960)

21. Ganrot,K., Laurell,C.B.,
Measurement of IgG and albumin content of
cerebrospinal fluid and its interpretation
Clinical Chemistry 20 S.S. 571-573 (1974)

22. Glasner,H.,
Störung der Blut-Hirn-Schranke bei der Multiplen Sklerose,
Medizinische Klinik 71 S.S. 703-705 (1976)

23. Glasner,H., Wenig,Ch.,
Zur Pathophysiologie der Liquorimmunglobuline,
Klinische Wochenschrift 51 S.S. 806-809 (1973)

24. Glasner,H.,
Barrier impairment and immune reaction in the
cerebrospinal fluid, Europ. Neurol. 13 S.S. 304-314 (1975)

25. Goldmann,E.,
Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung,
Bruns' Beitrag zur klinischen Chirurgie 64 S.S. 78-96 (1909)

26. Holmann,B.L.,
The blood-brain barrier. Anatomy and physiology
Progr. nucl. Med. 1 S.S. 236-248 (1972)

27. Kabat,E.A., Moore,D.H., Landow,H.,
An elektrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluids and their relationship to the serum proteins, Journal of clinical investigation 21 S. 571 (1942)

28. Katzenelbogen,S.,
The cerebrospinal fluid and its relation to the blood,
John Hopkins Press. (1935)

28a. Kurtzke,J.F.,
On the evaluation of disability in multiple sclerosis,
Neurology 11, 686-694 (1961)

29. Laterrre,Chr.,
Proteine im Liquor cerebrospinalis
Laborblätter 25 S.S. 125-130 (1975)

29a. Laterre,E.C.,
Les protéines du liquide céphalo rachidien à l'etat normal et pathologique Arsud (1965)

30. Lee,J.C.,
Evolution in the concept of the blood-brain barrier function,
Progress in Neuropathology 1 S.S. 84-145 (1971)

31. Link,H.H.,
The immune response in human demyelating diseases,
Myelination and demyelination S.S. 529-543 (1978)

32. Link,H.,
Characteristics of the immune response within the central nervous system in neurological disorders,
Acta neurologica scand. (suppl) S.S. 77-96 (1978)

33. Mertlin,J.,
Multiple Sklerose und das Immunsystem.
Fortschritte und ungelöste Fragen,
Medizinische Klinik 71 S. 703-705 (1976)

34. Meyer-Rienecker,H.,
Liquordiagnostik bei der Multiplen Sklerose,
Zeitung für Psychiartr., Neurol., Med. Psychol.
S.S. 614-653 (1976)

35. O'Toole,R., Thornton,G.F., Mukherjee,M.K., Noegy,K.N.,
Cerebrospinal fluid immunoglobulins in meningitis,
Arch. Neurol. 25 S.S. 218-224 (1971)

35a. Pflughaupt,K.W., Sieber,A., Hackenberg,S.,
IgG-Bestimmung im Liquor cerebrospinalis mittels Laser-
Nephelometer, Laboratoriumsblätter S.S. 37-41 (1978)

36. Reiber,H.,
Quantitative Bestimmung der lokal im Zentralnerven-
system synthetisierten Immunglobulin-G-Fraktion des
Liquors, Journal for clinical chemistry and
biochemistry 17 S.S. 587-591 (1979)

37. Riddoch,D., Thompson,R.A.,
Immunglobulin levels in the cerebrospinal fluid,
Brit. med. J. 1 S.S. 369-399 (1970)

38. Sandberg-Wollheim,M.,
Immunglobulinsynthesis in vitro by cerebrospinal
fluid cells in patients with multiple sklerosis,
Scand. J. Immunol. 3 S. 717 (1974)

39. Schaltenbrand,G., Putnam,T.,
Untersuchungen zum Kreislauf des Liquor cerebrospinalis
mit Hilfe intravenöser Floresceineinspritzungen,
Deutsche Zeitung für Nervenheilkunde 96 S.S. 123-132 (1927)

40. Schliep,G., Rapic,N., Felgenhauer,K.,
Quantitation of high-molekular proteins in cerebrospinal
fluids, Zeitung für klinische Chemie 12 S.S. 367-369 (1974)

41. Schliep,G., Felgenhauer,K.,
The α_2-macroglobulin level in cerebrospinal fluid,
A parameter for the conditions of the blood-CSF barrier
J. Neuol. 207 S.S. 171-181 (1974)

42. Schliep,G., Felgenhauer,K.,
Serum-CSF protein gradients, the blood-CSF barrier
and the local immune response, Journal of Neurology 218
S.S. 77-96 (1978)

43. Schmidt,C.F.,
Central nervous system circulation, fluids and barriers-introduction, in: Handbook of Physiology Neurophysiology 3 S.S. 1745-1750 (1975)

44. Schuller,E., Delasnerie,N.,
L'analyse des réactions immunitaire du liquide céphalo rachidien, Un essay de classification neuro-immunologique, Pathol. Biol. 25 S.S. 485-492 (1977)

45. Schuller,E., Rouques,C., Lordan,M.,
Das Eiweißspektrum des Liquors im Verlauf der multiplen Sklerose, Nervenheilkunde Suppl. 11 S. 104 (1969)

46. Schwarz,S., Rieder,H., Wuethrich,R.,
The protein fractions in cerebrospinal fluid in various states of multiple sclerosis, Eur. Neurol. 4 S.S. 267-282 (1970)

47. Smith,H., Bannister,B., O'Shea,M.J.,
Cerebrospinal fluid immunglobulins in meningitis, Lancet S.S. 591-593 (1973)

48. Sweet,H.W. et al.,
The formation, flow and absorption of CSF: Newer concepts based on studies with isotopes Assoc.Res.Nerv.Ment.Dis. 34 S.S. 101-159 (1954)

49. Tavolato,B., Volpe,G.,
MS diagnostic test: A comparison of different electrophoretic and immunologic methods for CSF IgG estimation, Boll.ist.sieroter Milan 56 S.S. 609-612 (1978)

50. Tourtelotte,W.,
Cerebrospinal fluid immunglobulins and the central nervous system as an immunological organ, particularly in multiple sclerosis and SSPE, Res.Publ.Assoc.Nerv.Ment.Dis. 49 S.S. 112-155 (1971)

51. Tourtelotte,W.,
On cerebrospinal fluid immunglobin G quotients in multiple sclerosis and other diseases. A review and a new method to estimate the amount of IgG synthesized per day by the central nervous system, J.Neurol.Sci. 10 S.S. 279-304 (1970)

52. Tourtelotte,W.,
Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis
In: Handbook of clinical neurology (eds. P.J. Vinken, G.W. Gruyn) Vol 9, S.S. 324-383

53. Tourtelotte,W., Parker,J.,
Brain immunglobulin G and albumin, Nature 214 S.S. 683-686 (1967)

54. Weisner,B., Bernhardt,W.,
Protein fractions of lumbar, cisternal and ventricular cerebrospinal fluid, Journal of the Neurological Sciences 37 S.S. 205-214 (1978)

55. Westergaard,F., Brigthman,M.W.,
Transport of proteins across normal cerebral arterioles, J.comp.Neurol. 152 (1973)

56. Wuethrich,R.,
Liquor in: Pathophysiologie edt. Siegenthaler S.S. 1032-1035 (1976)

Herrn Dr. Pflughaupt und Herrn Dr. Kießling danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Aufbereitung des Patientenmaterials.

Außerdem möchte ich den Mitarbeitern des Liquorlabors der neurologischen Universitätsklinik für die Hilfe bei der Zusammenstellung der Liquor- und Serumproben danken.

Lebenslauf

Am 4.4.1955 wurde ich als zweites von drei Kindern des Ministerialdirektors Dr. Karl Koch und seiner Ehefrau Otty, geb. Lohmann, in Hamburg geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die katholischen Volksschulen in Niederdollendorf und Holzlar und anschließend das Beethoven-Gymnasium in Bonn bis 1973.

Nach einem einsemestrigen Chemiestudium im Wintersemester 1973/74 an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn begann ich im Sommersemester 1974 das Medizin-Studium an der Bayerischen Juluis-Maximilians-Universität in Würzburg.

1980 beendete ich das Studium der Medizin mit dem Staatsexamen.

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt in der anästhesiologischen Abteilung des Malteser-Krankenhauses in Bonn tätig.